



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Bases moleculares de la fibrosis quística

Molecular bases of cystic fibrosis

Autor: Benedetta Petitta

Director/es: J. Navas /D. Iturbe

Santander, Junio 2020

***Ai miei genitori
e a mia nonna che
mi hanno sostenuto in
tutti questi anni.
iVi voglio bene!***

ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	4
2. INTRODUCCIÓN	
2.1 Concepto y conjunto de enfermedades	5
2.2 Epidemiología general	6
2.3 Patogenia general	7
2.4 Transmisión genética	7
3. BASES MOLECULARES DE LA FIBROSIS QUÍSTICA	
3.1 Estructura y función de la proteína CFTR	8
3.2 Mutaciones en el gen CFTR: localización. Tipo de mutaciones.	10
3.3 Regulación de la expresión del gen	12
4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	
4.1 Etiología.....	13
4.2 Patogenia	14
4.3 Clínica respiratoria y sus patógenos más frecuentes.	15
4.4 Clínica digestiva.....	18
4.5 Clínica endocrina.....	21
4.6 Clínica del aparato reproductor.....	21
5. DIAGNÓSTICO	
5.1 Diagnóstico clínico	22
5.2 Diagnóstico genético.....	23
5.3 Cribado neonatal.....	24

6. TRATAMIENTO	
6.1 Tratamiento de la afectación pulmonar	25
a) Tratamiento médico.....	26
b) Trasplante pulmonar.....	30
6.2 Tratamiento del resto de afectaciones	32
7. PERSPECTIVAS DE NUEVAS TERAPIAS.....	33
7.1 Terapias CFTR.....	34
7.2 Terapias genéticas.....	42
8. CONCLUSIONES.....	45
9. BIBLIOGRAFÍA	47
10. AGRADECIMIENTOS	52

1. Resumen

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad monogénica autosómica recesiva con una prevalencia de 1/2500-3500 nacidos vivos. En 1989 se descubrió el gen CFTR responsable de la enfermedad: gen regulador de la conductancia transmembrana, localizado en el brazo largo del cromosoma 7 banda q31. La FQ es una enfermedad multisistémica que afecta al aparato respiratorio, digestivo, reproductor y a las glándulas sudoríparas. Su origen se debe al mal funcionamiento de los canales de Cl⁻, de lo que deriva un transporte anormal de iones en los epitelios secretores con secreciones espesas y viscosas. Sus síntomas principales son: infección pulmonar persistente, insuficiencia pancreática, trastornos nutricionales (malabsorción y diarrea) y aumento de los niveles de ácido clorhídrico en sudor (>60mmol/L). Hoy en día ha mejorado mucho la expectativa de vida de los pacientes, gracias a la entrada en campo de un nuevo arsenal terapéutico basado en terapias proteicas CFTR, que se ocupan de corregir el defecto funcional a nivel de la proteína, modulando el flujo de iones en el canal; y en terapias génicas que consisten en sustituir el gen mutado con uno normofuncionante con el objetivo de ofrecer una cura universal para todo tipo de mutación.

Palabras claves: fibrosis quística, mutaciones genéticas, CFTR modificadores.

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a monogenic autosomal recessive disease with a prevalence of 1/2500-3500 live births. In 1989, the CFTR gene responsible for the disease was discovered: a transmembrane conductance regulator gene, located on the long arm of chromosome 7 band q31. CF is a multisystem disease that affects the respiratory, digestive, reproductive, and sweat glands. Its origin is due to the malfunctioning of the Cl⁻ channels, from which derives an abnormal transport of ions in the secretory epithelia and thick and viscous secretions. Its main symptoms are persistent lung infection, pancreatic insufficiency, nutritional disorders (malabsorption and diarrhea) and increased levels of hydrochloric acid in sweat (> 60 mmol / L). Today, the life expectancy of these patients has greatly improved, thanks to the entry into the field of medicine a new therapeutic arsenal based on CFTR therapies, protein therapies that deal with correcting the functional defect at the protein level, modulating the flow of ions in the channel; and gene therapies that consist of replacing the mutated gene with a normal one; The goal is to offer an universal cure for all types of mutations.

Key words: Cystic fibrosis, genetic mutations, CFTR modifiers.

2. Introducción

2.1 Concepto y conjunto de enfermedades

“Sfortunato il bambino che baciato sa di sale”¹

Aforismo, parte del “corpus Hippocraticum”, testigo de que la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad descrita desde la antigüedad. Hipócrates (V y IV siglo a.C.), fue el primero que tuvo la intuición de asociar las enfermedades a una serie de síntomas y enseñó a buscar los signos a través de la inspección del cuerpo.

Asimismo, leyendas de antiguo folklore popular, del norte de Europa, cuentan sobre “aquel niño que al ser besado en la frente sabe salado. Él está embrujado y pronto va a morir”.

Intuición confirmada por Juan Alonso de Fontecha, médico, obstetra y profesor de la Universidad de Alcalá en el año 1606. Nociones importantes para los médicos, pero todavía intuitivas, lejos de encasillar la enfermedad: piel con sudor salado, lesiones quísticas del páncreas, retraso del crecimiento y sobre todo la grave enfermedad respiratoria, principal responsable del curso clínico de la patología y primera causa de muerte en los sujetos afectos por la FQ.

Solo en la primera mitad del 1900, gracias a la contribución de Dorothy Andersen, se empezará a hacer una primera descripción clínica completa del síndrome, capaz de relacionar la hiperconcentración electrolítica, el característico sudor salado de los niños, las lesiones bronquiectásicas responsables de la grave insuficiencia respiratoria, el íleo meconial, la afectación hepática, la esterilidad y las características alteraciones anatomopatológicas del páncreas de donde derivará el término: “Fibrosis Quística del páncreas”.

En 1959 se introduce la prueba del sudor, test que hoy en día todavía sigue siendo la referencia para la confirmación diagnóstica de la patología.²

En 1989 los estudios de biología molecular permitieron el salto de calidad en la comprensión de esta enfermedad gracias a la identificación del gen alterado, responsable de la FQ: el CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*: Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping).³

2.2 Epidemiología general

La FQ es la enfermedad genética más frecuente y grave en los caucásicos con una prevalencia de 1/2500-3500 nacidos vivos por lo que aproximadamente uno de cada 25 individuos es portador heterocigoto de la enfermedad. Sin embargo, esta frecuencia es variable en función de la zona geográfica y del origen étnico de los individuos: en Estados Unidos la prevalencia es de 1/3.500-4.000 nacimientos, en Australia de 1/2.300-3.600 nacimientos y en Europa occidental de 1/2.000-8.000.⁴. Dentro de España: en Castilla y León la incidencia es de 1/3.000-3.500 niños y la prevalencia de portadores de 1 por cada 28-30, en Cataluña la incidencia de 1/3.449 nacimientos; en Cantabria cada año nacen 1-2 niños homocigotos y unos 224 portadores.⁵

Siendo una enfermedad autosómica recesiva, una pareja de portadores en cada embarazo tiene un riesgo de tener el 25% de hijos afectados, 50% de hijos portadores y 25% de hijos sanos.

La supervivencia actual de los enfermos es de unos 45 años. Teniendo en cuenta que en 1938 era inferior a los 2 años, el resultado se podría considerar prometedor.⁶ (Figura 1).

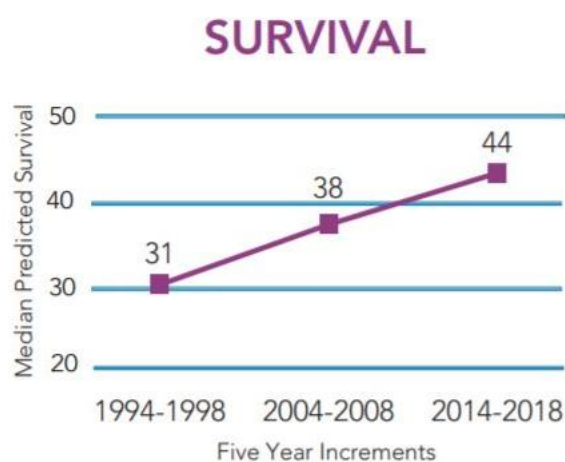


Figura 1: Datos de U.S Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2018 ⁶

2.3 Patogenia general

La FQ es una enfermedad multisistémica que afecta a todo el aparato respiratorio, al aparato digestivo, a las glándulas sudoríparas y al aparato reproductor. Su origen se debe al mal funcionamiento de los canales de Cl^- , de lo que deriva un transporte anormal de cloruro y de sodio a través de los epitelios secretores, lo que resulta en secreciones espesas y viscosas en las glándulas exocrinas. Por lo que sus síntomas principales son: infección pulmonar persistente, insuficiencia pancreática, trastornos nutricionales (malabsorción y diarrea) y aumento de los niveles de ácido clorhídrico en sudor ($>60\text{mmol/L}$). El bajo peso debido a la insuficiencia pancreática se correlaciona negativamente con la función pulmonar. La función pancreática puede ser normal en las formas más ligeras o insuficiente en las formas más graves.

Aunque la enfermedad es sistémica, la patología pulmonar progresiva sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad para la mayoría de los pacientes. Durante un curso de tiempo muy variable que va de meses a décadas después del nacimiento, las personas pueden desarrollar una infección crónica del tracto respiratorio lo que conduce a insuficiencia respiratoria progresiva.⁷

2.4 Transmisión genética

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva monogénica debido a mutaciones en el gen CFTR, regulador de la conductancia transmembrana, localizado en el brazo largo del cromosoma 7 banda q31.

El gen CFTR es un breve segmento del patrimonio genético y pertenece a la familia de proteínas ABC, un gran grupo de proteínas que comparten funciones de transporte transmembrana dependientes de ATP. Las proteínas ABC incluyen transportadores bacterianos para aminoácidos y otros nutrientes, proteínas de transporte de tensioactivos y proteínas resistentes a múltiples fármacos (MDR).

El gen mide aproximadamente 250.000 pares de bases, incluye 27 exones y 26 intrones que codifican un RNAm de 6.5 kb, que se traduce en una proteína AMPc-dependiente de 1480 aminoácidos, responsable de la secreción del ion Cl^- a través de la membrana apical de las células epiteliales⁸ (Figura 2).

Las personas afectas por FQ presentan ambos alelos mutados para el gen. Pueden ser homocigotos para una mutación en CFTR o bien 2 mutaciones heterocigotas diferentes, ambas responsables de la FQ.⁹

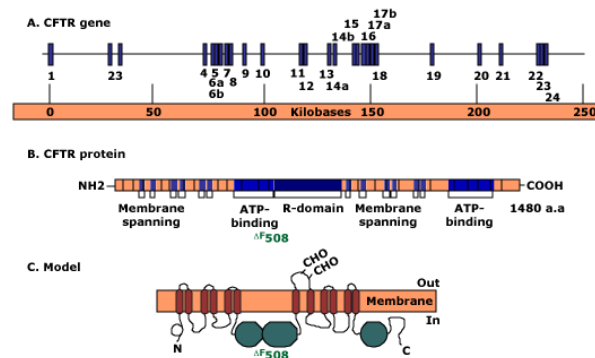


Figura 2. Ejemplificación gráfica del CFTR: desde el gen hasta la proteína transmembrana⁸

3. Bases moleculares de la fibrosis quística

3.1 Estructura y función de la proteína CFTR

La proteína CFTR tiene dos grupos de seis regiones hidrófobas ancladas a la bicapa lipídica de la membrana (MSD, membrane-spanning domain), dos pliegues intracelulares de unión a nucleótidos (NBD, con capacidad de unión a ATP) y un único "dominio R" intracitoplasmático, codificado por el exón 13, constituido por múltiples sitios de fosforilación. La activación del canal de Cl⁻ requiere fosforilación mediada por fosfoquinasa A y/o C del dominio R y la presencia continua de ATP en los dominios NBDs.⁸ (Figura 3).

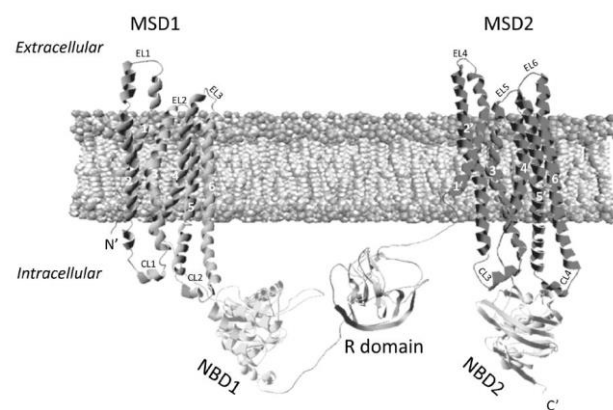


Figura 3: Estructura 3D de la proteína CFTR y sus dominios principales¹⁰

CFTR es una proteína multifuncional: además de regular la conductancia transmembrana de los canales Cl^- ORCC (Outwardly Rectifying Chloride Channel) y de bicarbonato, inhibe la reabsorción de Na^+ (ENaC, Epithelial Na^+ Channel) y regula también los dos canales de K^+ ROMK1 y ROMK2 (Figura 4). Además de ser una proteína reguladora de canales, también juega un papel importante en el transporte de ATP, modificando la exocitosis y endocitosis, y en la regulación del pH de los orgánulos intracelulares.¹¹

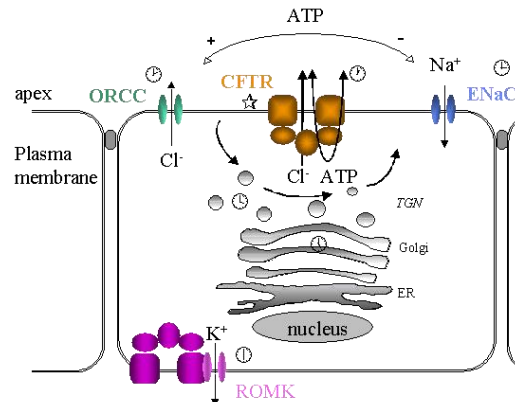


Figura 4. Papel multifuncional de proteína CFTR ¹¹

La ausencia o la pérdida parcial del CFTR modifica el flujo de iones de entrada y salida de la célula, alterando drásticamente la composición hidroelectrolítica de los fluidos excretados, fomentando la colonización bacteriana, infecciones recurrentes, inflamación crónica y daños irreversibles en el epitelio respiratorio. (Figura 5).

- En las secreciones mucosas el transporte de cloro defectuoso y consecuentemente de sodio, dan lugar a un defecto de agua, cuya secreción es ligada pasivamente al movimiento de Cl^- y de Na^+ ; eso lleva a la deshidratación de las secreciones.
- En los epitelios de secreción serosa el transporte de Cl^- tiene dirección opuesta (de la luz a la célula), por lo tanto, el anómalo funcionamiento de la proteína canal causa un aumento de la viscosidad y de la concentración de las secreciones glandulares exocrinas (lo que caracteriza el peculiar cuadro clínico de esta patología).⁷



Figura 5. Alteración del moco en la FQ: más espeso por la disminución de la secreción de Cl^- y HCO_3^- y por aumento de la reabsorción de Na^+ .¹²

3.2 Mutaciones en el gen CFTR: localización. Tipo de mutaciones.

Mutaciones silenciosas

El diagnóstico de FQ se basa en encontrar anormalidades genéticas o funcionales del gen, en el cromosoma 7.

Hay más de 2000 mutaciones (2065) identificadas para el gen CFTR y almacenadas en la base de datos: Clinical and Functional Translation of CFTR⁴.

Existen 6 clases de mutaciones de CFTR que dan lugar a proteínas anómalas:

- Clase I: mutaciones que bloquean la síntesis de la proteína con la consecuente pérdida de la conductancia del canal de Cl⁻ en el epitelio afectado. Se producen mutaciones, *nonsense*, *frameshift*, *canonical splice site*, que llevan a la ausencia total o parcial de la proteína (afectan al proceso de *splicing* del mRNA). Se caracterizan por introducir en la secuencia, un codón prematuro de terminación (codón de STOP), que lleva a la formación de una proteína defectuosa que es rápidamente reconocida y degradada en el retículo endoplásmico antes de llegar a la membrana. El transporte de los cloruros se hace imposible, lo que provoca un aumento de la viscosidad de las secreciones y la consecuente obstrucción de los conductos y vías de los distintos órganos.
- Clase II: mutaciones que alteran el proceso de maduración celular de la proteína y su transporte a la membrana plasmática, dan lugar a una proteína mal plegada, estructuralmente anormal y que se elimina por el retículo endoplasmático antes de llegar a la superficie celular; lo que lleva a la ausencia o a la presencia en muy baja cantidad de la proteína en la membrana. Esta es la mutación más frecuente y además la primera en ser identificada: es la delección del triplete de bases en el exón 10 que codifica el aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de la proteína del CFTR llamada $\Delta F508$.^{11,13} Es una mutación *missense* (sustitución de una base de DNA con inserción de un aminoácido diferente) que representa el 88% del conjunto de las mutaciones de la población con FQ.⁶

Si el cambio no afecta a la funcionalidad de la proteína o codifica para el aminoácido original, entonces se habla de polimorfismo y no de mutaciones causantes de enfermedad (mutaciones silenciosas). No obstante, hay algunos polimorfismos sSNPs (*synonymous single polinucleotide polymorphism*) que sí afectan a la estructura y/o expresión de la proteína: se han identificado 8 SNP con capacidad de introducir cambios en la estructura secundaria del mRNA (añadiendo o reorganizando los giros en horquilla). La delección de la fenilalanina en la posición 508, provoca una mutación silenciosa en la posición 507 poniendo una isoleucina (I507ATC). Este cambio es muy frecuente y contribuye a aumentar la severidad de la enfermedad afectando a la

estructura, a la expresividad de la proteína CFTR y a la sensibilidad a los fármacos.

- Clase III: mutaciones que afectan a la regulación del canal de Cl^- (gating). Provocan un bloqueo de la apertura del canal. Las proteínas CFTR están localizadas correctamente en la membrana apical pero no funcionan adecuadamente como canal iónico. Las mutaciones suelen encontrarse en el dominio de unión a ATP (NBD1 y 2).
- Clase IV: mutaciones que disminuyen la conductancia del canal de Cl^- . Esas mutaciones generan una proteína correctamente posicionada, sin embargo, presenta una disminución en el flujo de iones.
- Clase V: mutaciones que causan una disminución de la síntesis de la proteína, por lo que se produce una cierta función, pero disminuida. Son mutaciones localizadas en el promotor que llevan a una alteración de la estabilidad del mRNA.
- Clase VI: mutaciones que alteran la estabilidad de la proteína madura causando la disminución su vida media¹⁴(Figura 6).

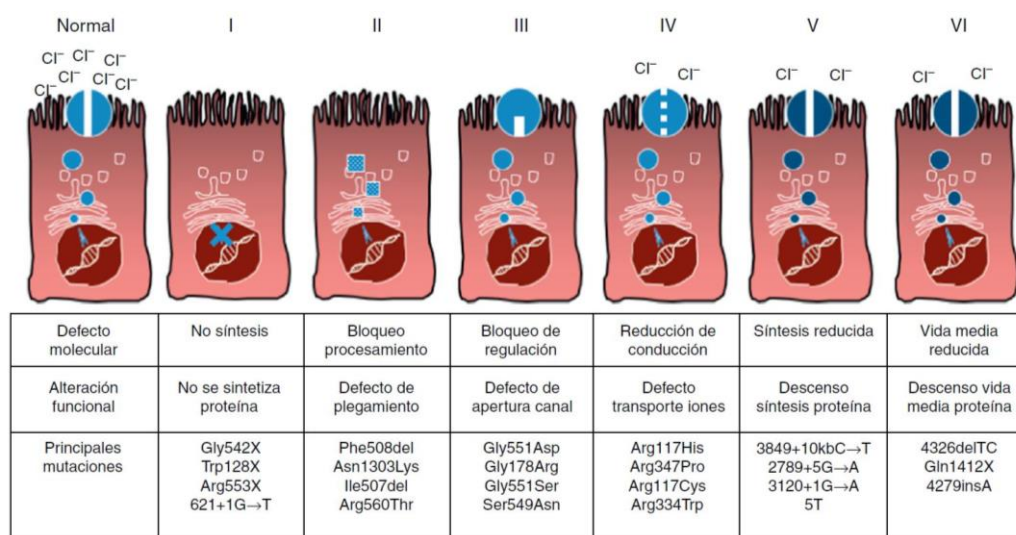


Figura 6. Efectos funcionales de las 6 clases de mutaciones de CFTR ¹⁵

3.3 Regulación de la expresión del gen

La cantidad de la proteína CFTR funcionante determina la gravedad de la enfermedad, que va desde formas “leves”, casi asintomáticas en la que la proteína se produce de manera suficiente, a formas graves en las que la proteína es casi totalmente ausente.

La transcripción de CFTR es estrictamente moderada por elementos reguladores (CREs), que controlan la estructura tridimensional del locus en el cromosoma 7, la accesibilidad de la cromatina y el reclutamiento del factor de transcripción.

La cantidad de proteína CFTR transcrita varía en función de los diferentes tejidos, siendo abundante en la mucosa de intestino delgado y grueso (disminuyendo progresivamente desde las criptas hasta el ápex de las vellosidades), en las células de los conductos pancreáticos y en los ionocitos del epitelio respiratorio.

El gen CFTR se encuentra dentro de un dominio topológicamente asociado (TAD), el mismo para todas las células, unido a las proteínas *CCCTC-binding factor* (CTCF) y al complejo de cohesión. Para el mismo TAD se reclutan diferentes tipos de CREs en función de los diferentes tejidos: los CREs específicos que controlan la expresión de CFTR en las células epiteliales del intestino se encuentran en el de intrón 1 y 11. Entre estos dos sitios se encuentran la proteína FOXA1/A2, factor nuclear de hepatocitos 1 (HNF1) y el factor CDX2 (proteína caudal homeobox).

Por otro lado, a los CREs localizados antes del gen (*up stream*) se unen proteínas reguladoras ubicuas cuya actividad no está regulada, pudiendo unirse a cualquier promotor que contenga la secuencia de DNA adecuada.

El sitio -35kb, implicado en la regulación inmune de CFTR, recluta el interferón regulador factor 1 (IRF1) y el factor nuclear Y (NFY), mientras que el sitio -44 kb parece responder al estrés oxidativo en las células epiteliales de las vías respiratorias.

Además de los factores que activan la expresión de CFTR en las células epiteliales de las vías respiratorias hay una regulación añadida por un número de factores de transcripción que actúan como represores, como el factor homólogo EHF y Krüppel-like factor 5 (KLF5).

Las mutaciones de CREs pueden contribuir a la fisiopatología y a la heterogeneidad fenotípicas a través de la alteración de la proteína CFTR transcrita. El conocimiento de esos mecanismos mejorará el beneficio terapéutico.⁴ (Figura 7)

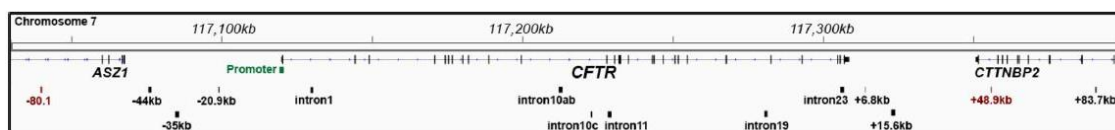


Figura 7. Regulación gen CFTR⁴

4. Manifestaciones clínicas

4.1 Etiología

La comprensión de la relación genotipo-fenotipo es muy discutida. Tal heterogeneidad se puede explicar en parte por el elevado número de mutaciones del gen CFTR existentes.

Gracias a los avances tecnológicos ha sido posible identificar nuevos genes y loci reguladores que han permitido asociar algunas mutaciones con los diferentes fenotipos de la enfermedad y la eficacia a tratamientos. También hay que considerar las variables inter e intraindividuales y los factores ambientales: algunos estudios hablan de “variables ambientales” y de “genes modificadores” localizados en diferentes cromosomas que pueden interferir con la normal producción de la proteína CFTR y por lo tanto indirectamente con el cuadro general y respiratorio de la enfermedad.⁴

Hay 5 loci asociados con las variaciones de las funciones respiratorias. Estos loci contienen genes para facilitar el transporte de sodio y cloro en las células epiteliales (SLC6A14) unos son responsables de la viscosidad de las mucinas atrapadas en el árbol bronquial (MUC4 y MUC20), otros afectan al intercambiador Na^+/H^+ (SLC9A3) y factor de transcripción EHF, implicado en el mantenimiento epitelial. También se han identificado 6 loci responsables del íleo meconial: PRSS1, intercambiador sodio/potasio dependiente de ATP (ATP12A). La diabetes aparece en la fibrosis quística por la modificación de genes cuales SLC26A9, TCF7L2 y por factores de riesgo ambientales, iguales a los de la población general¹⁴ (Figura 8).

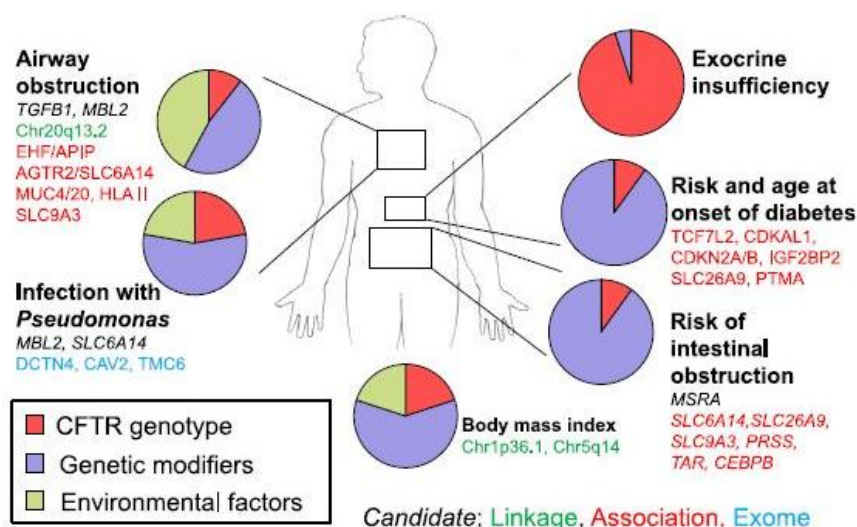


Figura 8: Contribución de los factores genéticos y ambientales a la variabilidad fenotípica de la FQ¹⁴

4.2 Patogenia

La FQ es una enfermedad multiorgánica que afecta a los epitelios secretores. En todos los órganos hay el mismo mecanismo patogénico: deshidratación e hiperviscosidad del moco que lleva a la estasis y a la obstrucción de los órganos interesados. (Figura 9)

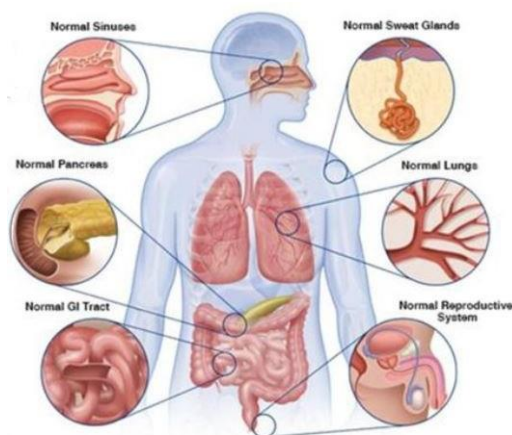


Figura 9. Órganos afectados en la FQ

El árbol respiratorio, el páncreas (endo y exocrino), el hígado, el intestino, la piel y los aparatos reproductores masculino y femenino son los órganos principalmente interesados.

Esta patología tiene una variabilidad fenotípica muy amplia que depende, como se ha mencionado anteriormente, de la enorme variabilidad genotípica.

Además de las formas **“clásicas”** de expresión completa (test de sudor positivo, insuficiencia respiratoria, infecciones por gérmenes oportunistas, insuficiencia pancreática, malabsorción e infertilidad), existen las formas leves, **“atípicas”**, representadas por el 15% de los pacientes, menos graves y muy variables acerca de la funcionalidad pancreática, respiratoria y los resultados del test del sudor⁸.

La enfermedad puede debutar en el nacimiento (10-20% de los casos) con una grave forma de oclusión intestinal (íleo meconial). En la mayoría de los casos los síntomas se manifiestan en las primeras semanas o meses de vida debido al desarrollo de una insuficiencia pancreática precoz, enfermedad hepática asociada, problemas respiratorios y obstrucción intestinal distal, entre otras. Eso provoca un fuerte retraso del desarrollo debido a la malabsorción de las grasas y proteínas contenidas en la leche materna (diarrea, heces brillantes, adherentes y de olor fétido). Esta misma patología, antiguamente era causa de muerte frecuente en los niños, hoy se puede controlar suministrando enzimas pancreáticas de síntesis. Durante la edad preescolar y escolar estas manifestaciones están presentes en el 85% de los casos. En adolescentes y adultos aparecen las complicaciones: aspergilosis broncopulmonar alérgica (5%), asma (20%), poliposis nasal (15%), DM por insuficiencia de la componente endocrina del

páncreas (5%), insuficiencia hepática (12%), esterilidad masculina por agenesia de los vasos deferentes (95%), esterilidad femenina (20%) por alteración del moco cervical. Pero en la FQ el aspecto clínico prevalente y determinante el pronóstico es la enfermedad respiratoria, prácticamente siempre presente y síntoma de debut en el 45% de los casos.¹⁶

4.3 Clínica respiratoria y sus patógenos más frecuentes.

La patología respiratoria representa el aspecto crucial de la FQ y constituye una enfermedad crónica, evolutiva e irreversible. El aspecto más dramático y frecuente de la enfermedad respiratoria es debido especialmente a las secreciones altamente viscosas de la vía respiratoria que inhabilitan el aclaramiento mucociliar lo cual incrementa la colonización y la infección bacteriana y a una respuesta inflamatoria neutrofílica exagerada. La cronificación de las infecciones bacterianas es directamente responsable de la pérdida de la calidad de vida del paciente y de la muerte, en la mayoría de los casos.¹⁷

Ambos procesos, la infección y la inflamación crónica, producen un círculo vicioso de destrucción tisular, obstrucción del flujo aéreo y aparición de bronquiectasias que provocan la destrucción del tejido pulmonar (Figura 10).

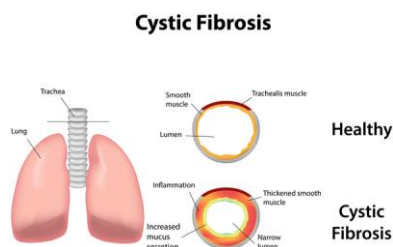


Figura 10: Inflamación del árbol bronquial

Los síntomas más específicos son las infecciones recurrentes, con tendencia a cronificar, de las vías respiratorias altas (rinitis, sinusitis, poliposis nasales) y bajas (bronquiolitis, bronquitis, bronconeumonías).

Hay una alteración de la dinámica respiratoria, caracterizada por disminución de la expansión pulmonar y aumento del diámetro anteroposterior (en quilla y cifosis) de la caja torácica que produce hipofonesis a la percusión.

En la auscultación del tórax, se aprecia una reducida penetración aérea con roncus y sibilancias inspiratorias.

La presencia de acropaquias puede aparecer con la progresión de la enfermedad.

Las imágenes radiológicas reflejan la afectación de la función respiratoria: bronquiectasias, atrapamiento aéreo y atelectasias, imágenes nodulares y micronodulares de impactación mucosa en los bronquios, bullas subpleurales y, en

fases más avanzadas, condensaciones multifocales e imágenes cavitadas que representan grandes bronquiectasias quísticas con niveles hidroaéreos

El patrón en la espirometría forzada es obstructivo, con un descenso del FEV₁ (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y de la relación FEV₁/FVC (capacidad vital forzada). En fases más avanzadas, se observa un patrón mixto obstructivo y restrictivo, con atrapamiento aéreo. Un 25-50% de enfermos pueden cursar con hiperreactividad bronquial con prueba broncodilatadora positiva.¹⁸

Las exacerbaciones pulmonares, caracterizadas por disnea, aumento de tos y expectoración con posible hemoptisis, astenia, anorexia, pérdida de peso, disminución del FEV₁ e imágenes radiológicas sugestivas de neumonitis, suelen estar asociados a infecciones víricas (coxsackie/echovirus, rinovirus, VRS...) o al sobrecrecimiento bacteriano en la infección bronquial crónica.¹⁶

La infección pulmonar por bacterias es típicamente representada por la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* germen oportunista, que asocia un deterioro progresivo e irreversible de la enfermedad.¹⁶ Es un patógeno muy frecuente en la FQ, además parece que la toxina bacteriana (PA2934) de la *P. aeruginosa* tenga la capacidad de reducir la secreción del ácido clorhídrico mediado por CFTR en las células epiteliales de la vía respiratoria.¹⁹

Otras bacterias bastantes frecuentes son el *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Burkholderia cepacia*, pero también las micobacterias no tuberculosas. (Figura 11).²⁰

Estas últimas están cobrando especial importancia en los últimos años en particular el *Mycobacterium avium* complex (MAC) y el *Mycobacterium abscessus* complex (MABSC) subespecie *abscessus* (*Mab*), sobretudo en los pacientes inmunocomprometidos como los pacientes con FQ e infección por VIH, EPOC y bronquiectasias. *Mab* es una bacteria ubicua y recientemente se ha descubierto su transmisión humano-humano. Su agresividad y cronificación en el huésped es facilitada por el desarrollo de un biofilm y sucesiva enfermedad invasiva, además de la resistencia a fármacos.¹⁷

También hay causas no infecciosas: los niveles bajos de la expresión de CFTR en células inflamatorias tales como células T, neutrófilos y macrófagos determinan una predisposición intrínseca a un estado proinflamatorio, en los pacientes con FQ. Se reduce la capacidad de fagocitosis contribuyendo a la colonización crónica por parte de los diferentes patógenos.^{19,21}





Bacteria		Percent With Infection	Median Age in Years at First Infection
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		44%	5
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>		25%	11
<i>Burkholderia cepacia</i> complex		3%	20
Nontuberculous mycobacteria		14%	22

Figura 11: Susceptibilidad de los pacientes con FQ a contraer infecciones respiratorias (2018)⁶

Complicaciones respiratorias:

- Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA): se produce como resultado de una reacción de hipersensibilidad al hongo IgE e IgG mediada. Afecta al 6-11% de los pacientes. Clínicamente se manifiesta como un cuadro asmático con deterioro clínico y funcional; Radiológicamente pueden verse infiltrados broncopulmonares con evolución a cavitación. A cualquier edad se asocia a empeoramiento del pronóstico de la enfermedad.
- El neumotórax se debe a la rotura de una bulla subpleural. Los síntomas son dolor torácico y disnea aguda.
- La hemoptisis se produce por la erosión de las arterias bronquiales hipertrofiadas, dilatadas y tortuosas que revascularizan las bronquiectasias. Suele ser un signo de infección pulmonar.¹⁸
- La atelectasia es bastante frecuente, afecta entre el 4 y el 11% de los pacientes. La localización más frecuente es en los lóbulos superiores. Se caracteriza por un aumento de las secreciones y posible obstrucción bronquial. Puede ocurrir en un contexto de una exacerbación respiratoria o de una ABPA; asimismo puede ser asintomática.²²

La fase terminal de la enfermedad se caracteriza por la insuficiencia respiratoria crónica hipoxémica hipercapnica con disnea grave, cianosis, cefalea y evolución hacia la hipertensión pulmonar. (Figura 12)¹⁸



Figura 12. Evolución de la enfermedad respiratoria¹⁸

4.4 Clínica digestiva

La clínica digestiva es muy importante en la FQ, de hecho, entre las manifestaciones más comunes encontramos la malabsorción intestinal con diarrea crónica y la malnutrición.

Alteraciones gastrointestinales y nutricionales:

1. Gastrointestinales: reflujo gastro-esofágico (RGE: 30-40%), íleo meconial (15% de los recién nacidos), síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID), prolapso rectal (20% de los casos), colopatía fibrosante.
2. Pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente
3. Hepáticas: cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular; esteatosis hepática.
4. Nutricionales: malnutrición, hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a deficiencias vitamínicas.

La afectación digestiva es total y se alteran las tres funciones principales: digestión, absorción y motilidad, siendo la malabsorción el síntoma principal.

1. Alteraciones gastrointestinales:

- a. Mecanismos de RGE: Aumento de la presión intrabdominal debido a la tos crónica y a la hiperinsuflación pulmonar. Disminución del tono del esfínter esofágico inferior. Hiperacidez gástrica y esofágica.
Parece que el RGE empeora la clínica respiratoria facilitando entre otras cosas, las broncoaspiraciones, el broncoespasmo y la inflamación de la vía aérea.
- b. Íleo meconial: suele aparecer en los primeros 3 días de vida. Se caracteriza por distensión abdominal y obstrucción a nivel del íleon terminal con aumento de la viscosidad del meconio. El íleo meconial puede complicarse con patología gastrointestinal como la perforación, peritonitis meconial, atresia y vólvulos.
Los niños con íleo meconial tienen un mayor riesgo de desarrollar colestasis biliar. (Figura 13)



Figura 13: Radiografía de un recién nacido con FQ. Íleo meconial.²³

- c. S.O.I.D: obstrucción aguda ileocecal causada por un aumento de la viscosidad del contenido intestinal. Puede ocurrir en cualquier edad y es más frecuente si hay una insuficiencia pancreática exocrina de base (alteración del metabolismo de ácidos grasos). Se caracteriza por dolor abdominal, generalmente localizado en el cuadrante derecho inferior acompañado de distensión abdominal, flatulencias, pérdida de peso y de apetito.
- d. Prolapso rectal: Las heces voluminosas, las deposiciones frecuentes, el tono muscular disminuido, el grado de desnutrición, la distensión y relajación del colon, el aumento de presión intraabdominal secundaria a la distensión intestinal, la tos y la hiperinsuflación pulmonar facilitan el prolapso. El tratamiento correcto con enzimas suele prevenirlo.
- e. Colopatía fibrosante, manifestación poco frecuente y relacionada con el uso de suplementos pancreáticos a dosis altas. Se caracteriza por lesiones en la superficie de la mucosa intestinal que producen una fibrosis progresiva y estenosis.^{23,24}

2. Alteraciones pancreáticas:

- a. La insuficiencia pancreática (IP) aparece en el 85-90% de los pacientes. La afectación del páncreas comienza desde la vida fetal, entre las semanas de gestación 28 y 32, con la detención del desarrollo acinar. En el primer año de vida ya se ha producido la destrucción acinar avanzada con sustitución por tejido fibroso y grasa. Los conductillos, los ácinos, los lóbulos e islotes pancreáticos, son sustituidos por zonas atróficas. Estos cambios tardíos pueden contribuir a la formación de quistes y calcificaciones.

Clínicamente se refleja en una malabsorción de ácidos grasos con esteatorrea y deficiente absorción de vitaminas liposolubles y oligoelementos. La manifestación clínica fundamental es la inadecuada ganancia ponderal, la distensión abdominal y las deposiciones abundantes, pálidas, fétidas y aceitosas.

La IP se controla con suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, permitiendo una dieta variada, sin restricciones.

Algunos pacientes pueden presentar una suficiencia pancreática: la función pancreática no es normal, esta disminuida pero no tanto como para bloquear la secreción enzimática.^{23,24}

- b. La pancreatitis es una complicación relativamente frecuente (15%) en los pacientes con FQ con suficiencia pancreática (muy rara en los pacientes con IP). Un 10% de los pacientes diagnosticados de pancreatitis tienen una mutación con alteración de la proteína CFTR.

En todos los pacientes con dolor abdominal acompañado de vómitos y aumento de la amilasa y lipasa séricas debe descartarse. Asimismo, en todos los pacientes con pancreatitis idiopáticas debe descartarse el diagnóstico de FQ.

3. Enfermedad hepática asociada con la FQ: La afectación hepatobiliar relacionada con la FQ, aparece en el 18-37% de los pacientes que presentan alteraciones de vía biliar y vesícula (microvesícula, litiasis, estenosis de colédoco) y del parénquima hepático (esteatosis, cirrosis biliar focal que puede avanzar a una cirrosis multilobulillar).^{23,24}

La enfermedad hepática es silente en la mayoría de los pacientes, poniéndose de manifiesto cuando se presentan las complicaciones. La mutación de la proteína CFTR en el epitelio de los conductos biliares, provoca una alteración de la secreción de electrólitos en la bilis.

- a. La cirrosis biliar focal es la lesión patognomónica que se localiza en los conductillos biliares y colangiolos. Los tapones de secreciones espesas, eosinofílicas y PAS positivas, obstruyen estos conductillos provocando una respuesta inflamatoria de los neutrófilos, dando lugar a la proliferación, obstrucción y consecuente fibrosis de las zonas lesionadas.
- b. En algunos casos, la cirrosis biliar focal evoluciona hacia una cirrosis biliar multilobulillar que se manifiesta con hipertensión portal, varices esofágicas y más raramente con insuficiencia hepática. Algunos pacientes llegan a precisar trasplante hepático.
- c. La esteatosis hepática es relativamente frecuente en los pacientes con FQ. Es una alteración benigna. Se produce por el espesamiento de las secreciones biliares. Las alteraciones bioquímicas pueden presentarse precozmente con aumentos leves de transaminasas, fosfatasa alcalina y GGT, pero existe poca correlación entre estas alteraciones y el cuadro histopatológico. Además, valores normales no descartan la existencia de hepatopatía avanzada.

La alteración de parámetros bioquímicos, como el aumento de las transaminasas o la fracción hepática de la fosfatasa alcalina, son señales de alarma para sospechar la hepatopatía.

La ecografía es una técnica muy utilizada para detectar la alteración del parénquima hepático (esteatosis o cirrosis). La gammagrafía hepa101 es útil para valorar la función hepatobiliar.^{16,23}

4. Alteraciones nutricionales: pérdida severa de iones por el sudor en épocas estivales, con alteraciones del equilibrio ácido base de instauración aguda (deshidratación hiponatémica, alcalosis metabólica, hipokalemia e hipocloremia) o crónica (alcalosis hipoclorémica con cuadro de postración, anorexia y desmedro) y el síndrome de anemia, hipoproteinemia y edemas que aparece sobre todo en el recién nacido.²⁴

4.5 Clínica endocrina

La incidencia y prevalencia de la diabetes en la FQ aumentan con la edad. Está causada por una insulinopenia progresiva, secundaria a la pérdida gradual de tejido pancreático y a la pancreatitis aguda o recurrente en pacientes con suficiencia pancreática (SP) o que conservan una función residual.²³

En la FQ existe una alteración del páncreas exocrino y endocrino. Las anomalías del metabolismo hidrocarbonado secundarias al déficit de insulina son alteraciones de aparición tardía.

Esta patología es la forma más frecuente de diabetes no autoinmune en la FQ. Suele aparecer en la segunda década de la vida; el pico de edad de comienzo está entre los 15 y los 24 años. La alteración de la tolerancia a la glucosa y la diabetes se deben a una progresiva fibrosis pancreática y al reemplazo del tejido normal por tejido graso, que lleva a una disminución de las células β y a una disminución de la secreción de insulina responsable de la intolerancia a la glucosa y la dependencia de la insulina.^{16,24}

4.6 Clínica del aparato reproductor

La infertilidad se manifiesta tanto en hombres como en mujeres con FQ. Al menos un 95% de los varones afectados son estériles, se asocia a una ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes y a azoospermia obstructiva.²⁵

Un 20% de las mujeres con FQ son estériles como consecuencia del moco cervical abundante y espeso, que interfiere con el paso del espermatozoide. Por otro lado, en casos severos de malnutrición se producen alteraciones en la ovulación y amenorrea.²⁶

5. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la FQ se basan sobre los rasgos clínicos (diagnóstico clínico) y la evidencia de disfunción de la proteína CFTR: mutaciones genéticas (diagnóstico genético), ácido clorhídrico elevado en el test del sudor >60mmol/L) y diferencia de potencial nasal anormal.²³

5.1 Diagnóstico clínico

El fenotipo compatible con la enfermedad se caracteriza por la presencia de enfermedad sinopulmonar, anomalías gastrointestinales y nutricionales, síndrome pierde sal, azoospermia obstructiva o historia de familiares de primer grado con enfermedad.

Características fenotípicas:

- Cuadro clínico compatible
- Historia familiar
- Tamizaje neonatal positivo (tripsina inmunorreactiva)
- Ausencia bilateral de conductos deferentes.

Situaciones especiales en las que se debe realizar un test de sudor:

1. Indicaciones respiratorias: tos persistente, sinu-bronconeumopatía recidivante, infección pulmonar por *P. aeruginosa*, atelectasias, bronquiectasias, poliposis nasal, hemoptisis, acropaquias.

2. Indicaciones digestivas: síndrome de obstrucción intestinal del recién nacido (íleo meconial), retraso en la expulsión del meconio, ictericia colestásica, prolapso rectal, esteatorrea, síndrome de íleo meconial, invaginación intestinal recurrente, pancreatitis recurrente o crónica, hepatopatía crónica/hipertensión portal.

3. Otras causas: retraso pondero-estatural, deshidratación hiponatémica, alcalosis metabólica, hipoproteinemia/edemas, déficit de vitaminas A, E y K, sudor salado, azoospermia, antecedentes familiares de FQ.²⁷

- Para confirmar el diagnóstico por el **test del sudor**, son necesarias dos determinaciones positivas y tener en cuenta enfermedades que puedan dar falsos positivos cuales: insuficiencia adrenal o estrés, displasia ectodérmica, eccema, fucosidosis, deficiencia de G6PDH, glucogenosis tipo I, hipoparatiroidismo, malnutrición, diabetes insípida nefrogénica, síndrome nefrótico, pseudohipoadosterismo y errores en la realización de la prueba.²⁷

La prueba de confirmación es la de **Gibson y Cooke** que consiste en medir la concentración de cloruro sódico en el sudor del antebrazo o muslo, estimulando la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina: valores superiores de 60mmol/L confirman el diagnóstico.^{23,27}

- En alternativa o como prueba complementaria se puede utilizar la medición de la diferencia de **potencial nasal transepitelial** (DPN), basada en la demostración de la alteración en el transporte iónico a través del epitelio nasal en dos determinaciones diferentes: los pacientes con FQ presentan resultados más negativos (-46mV) que los individuos sanos (-19mV). Pueden observarse falsos negativos cuando el epitelio nasal está alterado.

Es útil en pacientes con concentraciones de cloro dudosas, o en los que no se identifican las 2 mutaciones del gen CFTR.²⁸

5.2 Diagnóstico genético

El estudio genético tiene un nivel de detección de FQ de 66-77%.

Se realiza por medio de *kits* comerciales que incluyen el análisis de las 32 mutaciones más frecuentes.²⁸

Se basa en la determinación de dos mutaciones del gen CFTR causante la FQ. La mutación F508del es la más frecuente en Europa (75%) y hay otras 4 presentes a nivel mundial con una frecuencia de 1-2,5%: G542X, G551D, N1303K y W1282X. (Figura 14). En España las más frecuentes son: F508del (52%), G542X (7.95%), N1303K (3,33%) y R334W (2,05%).²⁷

El hallazgo de 2 mutaciones de FQ en un individuo confirma el diagnóstico de FQ; el hallazgo de una mutación confirma el estado de heterocigoto portador.

Tiene valor de confirmación ante duda diagnóstica y pronóstico, vista las aplicaciones de tratamiento.²⁸

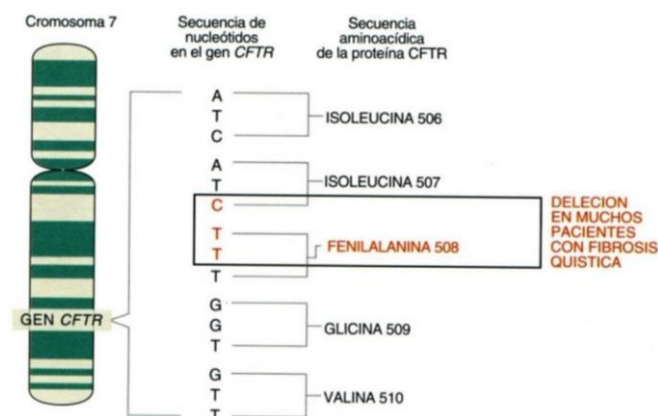


Figura 14. Mutación más frecuente de la proteína CFTR²⁹

El estudio de las mutaciones del gen CFTR debe realizarse además en los familiares de primer grado de los pacientes con FQ que tengan deseos de descendencia.

En las parejas en las que ambos son portadores de una mutación del gen CFTR se puede realizar un estudio prenatal durante el embarazo a través de una biopsia de las vellosidades coriónicas.²⁸

5.3 Cribado neonatal

El cribado neonatal se hace de forma rutinaria ya en muchos países desarrollados, incluyendo España desde el 2011.⁵ La prueba se realiza a todos los recién nacidos y permite diagnosticar tempranamente los trastornos endocrino-metabólicos para lograr reducir la morbi-mortalidad, las discapacidades físicas y psíquicas irreversibles asociadas a la enfermedad, antes de que esta última de la clínica. La individuación precoz de los pacientes permite ofrecer un tratamiento adecuado rápidamente, mejorando el pronóstico de la enfermedad y en la disminución del riesgo de desarrollar complicaciones.²³

El test consta de la combinación de marcadores bioquímicos, el tripsinógeno inmunorreactivo (TIR), en la muestra de sangre del talón del neonato, 3-5 días de vida, y del análisis de la mutación genética.

La TIR puede estar falsamente elevada en caso de prematuridad (<28 semanas de gestación), bajo peso al nacer (<1500 g), raza negra o portadores de alguna mutación de FQ. Por otro lado, los pacientes con FQ e íleo meconial pueden tener niveles normales o bajos de TIR. Sin embargo, si la primera TIR es normal se excluye la enfermedad y se comunica a los padres el resultado de cribado negativo (Figura 15).

Posibles resultados: Si la primera TIR positiva, hay que completar el estudio:

- TIR/TIR: se realiza una nueva determinación de TIR entre los días 25 y 40 de vida. Si es normal el cribado se considerará negativo. Si el valor sigue siendo elevado habrá que derivarle a la Unidad de FQ para realizar la prueba de sudor.
- TIR/ADN: si la nueva determinación de TIR a los 25 y 40 días de vida es positiva, se realizará el estudio genético en la misma muestra de sangre sucesivamente se hará la prueba de sudor.
- ADN/TIR: en la primera muestra de sangre de talón se realiza el estudio genético de mutaciones de FQ (kit que abarca el 80% de mutaciones más frecuentes).

Hay otros programas de cribados que incluyen la determinación de la proteína asociada a la pancreatitis (PAP). Los resultados TIR + PAP son parecidos a los obtenidos con TIR/ADN, aunque la especificidad sea menor.²⁴

Estructura del cribado neonatal en Cantabria

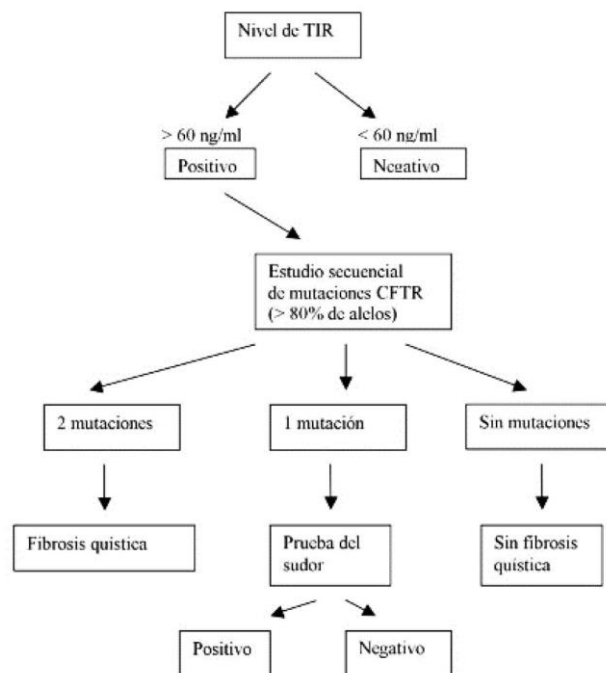


Figura 15. Estructura del cribado en Cantabria ⁵

6. Tratamiento

Actualmente, todavía no existe una terapia resolutive de la fibrosis quística.

La terapia tradicional se basa en el tratamiento sintomático, incluyendo los tres pilares fundamentales: la nutrición que prevé una terapia de reemplazo de los enzimas pancreáticos, en aquellos pacientes con insuficiencia pancreática; la rehabilitación respiratoria y el tratamiento de la infección-inflamación respiratoria.

6.1 Tratamiento de la afectación pulmonar

El tratamiento de la afectación respiratoria consta de diferentes fases, todas indispensables y complementarias.

- Fisioterapia respiratoria tiene como objetivo movilizar y drenar las secreciones. A través de técnicas tradicionales como la vibración-percusión del tórax, la tos

eficaz y la espiración forzada, se disminuye el riesgo de infección pulmonar mejorando la función.

- Mascara de presión positiva espiratoria (PPE).
- Flutter®: instrumento que produce una vibración de la vía aérea ayudando a desprender el moco y a movilizarlo hacia la tráquea.
- Compresión torácica de alta frecuencia: se aplica con un chaleco conectado a una bomba mecánica que genera un flujo de aire oscilatorio entre 5 y 20 Hz. (alto costo).²⁷
- El ejercicio físico es importante porque también favorece la eliminación de las secreciones, mejora la capacidad aeróbica y la resistencia cardiovascular. A largo plazo mejora también la función pulmonar y la calidad de vida de los pacientes.

Se debe comenzar lo más precozmente posible, preferiblemente antes de que aparezcan los síntomas respiratorios.²⁴

a) Tratamiento médico

El tratamiento médico tiene el objetivo de mejorar el aclaramiento mucociliar y tratar la inflamación y las infecciones respiratorias.

Tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar:

- Agentes mucolíticos: la enzima DNAsa recombinante (Pulmozyme), la dornasa α destruye el DNA liberado por los neutrófilos, responsable del aumento de la viscosidad de las secreciones. Recomendados para mayores de 6 años con afectación moderada-grave.
- Agentes osmóticos: el suero salino hipertónico (6-7%) nebulizado. Incrementa el volumen de líquido en la superficie de las vías aéreas, rehidratando las secreciones y mejorando la reología del moco.²²

Terapia antiinflamatoria:

- Corticoides orales: solo para ocasiones muy concretas como ABPA, broncoespasmo grave intratable, enfermedad grave de la pequeña vía aérea y enfermedad terminal. No se recomienda el uso generalizado.
- Corticoides inhalados: reservados para aquellos pacientes con hiperreactividad bronquial.
- Ibuprofeno: la administración de ibuprofeno a dosis altas retrasa la progresión de la enfermedad, consigue una mejoría radiológica y nutricional con disminución del número de hospitalizaciones. Se puede emplear en pacientes mayores de 6 años con buena función pulmonar ($FEV_1 > 60\%$) en ausencia de otros medicamentos nefrotóxicos.
- Macrólidos: modulan la producción de las citoquinas (IL-8 y TNF) y la respuesta inmune, inhiben la síntesis de las proteínas bacterianas, reducen la formación de biofilms y atenúan los factores de virulencia. El uso prolongado de

azitromicina mejora la función pulmonar en los pacientes (FEV₁ y FVC). Se recomiendan en pacientes mayores de 6 años colonizados crónicamente por *P. aeruginosa*.

Tratamiento de las infecciones respiratorias:

Es dirigido a la prevención, erradicación y control de las infecciones respiratorias. El tratamiento con antibióticos debe de ser dirigido hacia el patógeno responsable de la infección. En caso de no disponer del cultivo habrá que dar cobertura antibiótica para *S. aureus* y *P. aeruginosa*: cefalosporina antipseudomónica de tercera generación o un carbapenémico más un aminoglicósido, a dosis altas por al menos 2-3 semanas.

- Infección por *H. influenzae*: no suele producir infecciones crónicas. El tratamiento de elección es amoxicilina-clavulánico o una cefalosporina de 2ª o 3ª generación.
- Infección por *Streptococcus pneumoniae*: tampoco suele producir infecciones crónicas. El tratamiento de elección es amoxicilina o amoxicilina-clavulánico a dosis altas. También pueden emplearse cefalosporinas cuales: cefotaxima o ceftriaxona.
- Infección por *S. aureus* multisensible (SAMS): suele formar biofilms. En el tratamiento se utiliza cloxacilina o flucloxacilina, por vía oral en casos leves, o cloxacilina intravenosa en exacerbaciones graves.
- Infección por *S. aureus* multirresistente (SARM): representa un problema creciente en los pacientes con FQ y es asociado a un importante deterioro respiratorio y a una progresión de la enfermedad. Se utiliza rifampicina (20 mg/kg/día) junto con ácido fusídico (50 mg/kg/día) o trimetoprim. En mayores de 8 años, la doxiciclina, el primer día en dosis de 4 mg/kg y el mantenimiento en dosis de 2 mg/kg, con una dosis máxima de 200 mg (100 mg/12 h). Como segunda línea se puede utilizar linezolid. En caso de estado de colonización crónica se usa vancomicina nebulizada, mupirocina tópica en ambas fosas nasales al 2% cada 12 horas durante 5 días y clorhexidina.
- Infección por *P. aeruginosa*:
 - Necesidad de un tratamiento precoz y agresivo de la primoinfección. Se recomienda un tratamiento inhalado con colistina (0,5-2MU/12H por 1 mes), tobramicina (300mg/12h por 28 días) o aztreonam (75mg/8h por 28 días) con o sin ciprofloxacino oral (15-20 mg/kg/12 por 2-3 semanas). Si el paciente presenta síntomas leves de exacerbación se recomienda siempre tratamiento oral con ciprofloxacino, independientemente de la edad del paciente; si presenta síntomas graves se recomienda el tratamiento intravenoso con beta-lactámico asociado a un aminoglucósido o a una fluoroquinolona por 2-3 semanas.
 - En la infección crónica, detección de manera consecutiva de cultivos positivos para *P. aeruginosa*, se suele utilizar solo la vía inhalada en tratamiento continuo con colistina o en ciclos intermitentes *on-off* de 28 días con tobramicina o aztreonam.
 - Tratamiento de las exacerbaciones/reagudizaciones de las infecciones pulmonares: en el caso de exacerbaciones leves-moderadas causadas por *P. aeruginosa* se trata con ciprofloxacino oral; en casos graves se

- utiliza beta-lactámico con acción antipseudomónica asociado a un aminoglucósido o a una fluoroquinolona por 2-3 semanas intravenoso.
- Oxigenoterapia y apoyo ventilatorio: está indicada la oxigenoterapia nocturna cuando el paciente esta hipoxémico, solo durante el sueño, para mantener la SatO₂ en rango normal y siempre y cuando no retenga CO₂. En caso de hipoxia o disnea diurna se indicará la oxigenoterapia continua para evitar/retrasar el *cor pulmonale*.
 - Infección por *Burkholderia cepacia*: el tratamiento debe de ser agresivo desde el principio asociando 3 o 4 antibióticos en diferentes modalidades, para evitar el “síndrome cepacia” (bacteriemia asociada a fiebre alta, neumonía necrotizante, rápida progresión hacia la insuficiencia respiratoria y muerte): un antibiótico nebulizado y 2 o 3 intravenosos u orales según la gravedad del paciente y previa determinación de la sensibilidad del microorganismo.
 - Antibióticos inhalados: ceftazidima, meropenem y aztreonam;
 - Antibióticos orales: cotrimoxazol, minociclina, ciprofloxacino o vibracina;
 - Antibióticos intravenosos ceftazidima, meropenem, aztreonam, cotrimoxazol, minociclina, ciprofloxacino, cloranfenicol, piperacilina-tazobactam.
 - Una nueva opción terapéutica es la temocilina, una penicilina resistente a las β-lactamasas de las enterobacterias (Figura 16).²²

Antibiótico	Dosis	Vía de administración	Frecuencia (horas)
Penicilinas			
Amoxicilina/ ácido clavulánico	40-80 mg/kg/día	Oral	8 h
	100 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
Cloxacilina	50-100 mg/kg/día	Oral	6 h
	100 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
Piperacilina/ticarcilina	300 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
Cefalosporinas			
Cefuroxima	30 mg/kg/día	Oral	12 h
Ceftazidima	200 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
Cefepime	150 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
Monobactámicos			
Aztreonam	150-200 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
	75 mg	Inhalada	8 h
Carbapenémicos			
Imipenen	60-100 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
Meropenem	60-120 mg/kg/día	Endovenosa	8 h
Aminoglucósidos			
Amikacina	20 mg/kg/día	Endovenosa	24 h
Gentamicina	6-15 mg/kg/día	Endovenosa	12 h
Tobramicina	5-10 mg/kg/Día	Endovenosa	24 h
Tobramicina	300 mg/kg/día	Inhalada	12 h

Tobramicina (Podhaler/polvoseco)	112 mg	Inhalada	12 h
Quinolonas			
Ciprofloxacino	20-40 mg/kg/día	Oral	12 h
	20-30 mg/kg/día	Endovenosa	12 h
Levofloxacino	10 mg/kg/día, dosis máxima: 500 mg	Oral/endovenosa	24 h
Glucopéptidos			
Vancomicina	60 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
Teicoplanina	20 mg /kg/día	Endovenosa	12 h (3 primeras dosis)
	6-10 mg/kg/día, dosis máxima: 400 mg	Endovenosa	24 h
Otros antibacterianos			
Colistimetato sódico	1-2 mega unidades	Inhalada	12 h
	50.000-75.000 UI/kg	Endovenosa	8 h
Colimicina en polvo	125 mg	Inhalada	12 h
Linezolid	20-30 mg /kg/día, dosis máxima: 1200 mg	Oral/endovenosa	12 h
Cotrimoxazol	12-20 mg/kg/día (TMP)	Oral/endovenosa	12 h

Figura 16: Antibióticos empleados en la afectación respiratoria en la fibrosis quística²²

- Infección por *Mycobacterium avium complex* y *M. abscessus*: se caracteriza por falta de respuesta a tratamientos antimicrobianos convencionales, observación de nódulos pulmonares periféricos en TCAR y lesiones granulomatosas en biopsia.
 - *M. avium*: combinación de rifampicina, claritromicina y etambutol durante 12 meses tras la negativización de los cultivos.²²
 - *M. abscessus*: se asocia a un mayor deterioro de la función pulmonar. Su erradicación es difícil pese al complejo tratamiento. Desafortunadamente los fármacos antituberculosis tienen escasa eficacia, debido a la resistencia a los antibióticos; eso hace difícil su erradicación. El tratamiento consiste en una fase de terapia intensiva seguida de una fase de mantenimiento (tras la negativización de los cultivos). Durante la primera fase se utiliza azitromicina oral más amikacina i-v durante 3-12 semanas añadiendo uno o más de los siguientes antibióticos i-v: tigeciclina, imipenem o cefotaxima. La duración de la primera fase depende del tipo de infección y de la tolerancia del tratamiento.
La segunda fase de mantenimiento incluye fármacos inhalados: amikacina y fármacos orales como la azitromicina, asociados a 2-3 antibióticos orales cuales: minociclina, clofazimina, moxifloxacino y el linezolid.
La *American Thoracic Society* sugiere la combinación de más fármacos para evitar la resistencia a macrólidos (azitromicina/claritromicina).

Finalmente, dada la alta capacidad de mutación de las dianas farmacológicas del *Mab*, se están empezando a utilizar nuevas líneas terapéuticas, algunas todavía en fase de estudio, con nuevos mecanismos de acción para hacer frente al patógeno: tuberculostáticos: Bedaquilina, delapazolid y tedizolid (derivados de oxazolidinone); bactericidas: inhibidores de MmpL3 (indole-2-Carboxamide y PiPD1), Capuramycin SQ641 (tiene como diana la traslocasa-1, esencial para la síntesis del peptidoglicano).

También se están reutilizando antibióticos en desuso tales como la rifabutina, utilizada además por su actividad sinérgica en asociación con amikacina, cefotaxima, linezolid o claritromicina (en triple terapia con tigeciclina); el disulfiram, fármaco para el tratamiento del alcoholismo, solo o en sinergia con moxifloxacino, ciprofloxacino, vancomicina, teicoplanina o amikacina; y los betalactámicos tales como cefotaxima o imipenem.

Formulaciones inhaladas: óxido nítrico (NO) (por su papel en la defensa del huésped contra los patógenos), amikacina liposomal (en fase II) y malgramostim (formulación del factor estimulante de colonias de granulocitos).¹⁷

Tratamiento de las complicaciones respiratorias:

- Atelectasia: antibióticos intravenosos, broncodilatadores, mucolíticos y fisioterapia respiratoria intensiva. Si no responde a tratamiento se puede realizar una fibrobroncoscopia para aspirar las secreciones e instilar localmente la α -dornasa y el suero salino.
- Neumotórax: si el neumotórax es pequeño (<20% del volumen del hemitórax), se trata con medidas conservadoras (ingreso, reposo y oxigenoterapia). Si es de mayor tamaño y/o existe inestabilidad clínica, se tratará con tubo torácico de drenaje y oxigenoterapia. En caso de neumotórax de repetición se recomienda la pleurodesis quirúrgica.
- Hemoptisis: suele ser un signo de infección pulmonar o uso de AINES o déficit de vitamina K. Por lo tanto, el tratamiento se basará en corregir la causa precipitante y en la administración de antibióticos. En algunas ocasiones puede ser necesaria la embolización de las arterias bronquiales.
- ABPA: la infección se suele tratar con corticoides sistémicos y antifúngicos (itraconazol o voriconazol). En casos resistentes se puede usar omalizumab.²²

b) Trasplante pulmonar

La progresión de la enfermedad a insuficiencia respiratoria irreversible, a pesar de todos los tratamientos, hace del trasplante pulmonar la única alternativa. Se suele utilizar el trasplante bipulmonar o cardiopulmonar en pacientes con enfermedad terminal, compromiso grave de la función respiratoria (FEV_1 < 30% del teórico) o calidad

de vida gravemente afectada. Los números de trasplantes realizados al año en personas con FQ son bastantes fluctuantes y con una tendencia ascendente: en 2018 se registraron en los informes 253 trasplantes (casi 100 más con respecto al 2008)⁶ (Figura 17). Se suele indicar en pacientes menores de 65 años con una esperanza de vida menor de 2 años. No obstante, hay contraindicaciones relativas como la infección activa por micobacterias o *Aspergillus*, desnutrición grave, la afectación multiorgánica grave y la dependencia de dosis altas de corticoides.

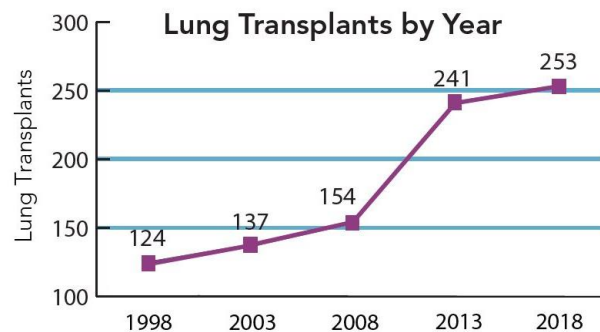


Figura 17. Tendencia ascendente de los números de trasplantes pulmonares registrados en pacientes con FQ.⁶

Cuando referir un paciente al programa de trasplante:

- $FEV_1 < 30\%$.
- Exacerbación pulmonar que requiere manejo en la unidad de cuidados intensivos.
- Incremento en la frecuencia de exacerbaciones que requiere tratamiento antibiótico.
- Neumotórax recurrente y/o refractario.
- Hemoptisis recurrente no controlada con embolización.

Criterios de trasplante:

- Insuficiencia respiratoria.
- Hipercapnia.
- Hipertensión pulmonar.

Las complicaciones debidas al trasplante pulmonar son las complicaciones quirúrgicas, la disfunción primaria de injerto, infecciones bronquiolitis obliterante y las enfermedades linfoproliferativas; las complicaciones debidas a la propia FQ como la mala absorción de inmunosupresores, problemas de malnutrición, infecciones de las vías aéreas superiores, diabetes mellitus, pérdida de sales, obstrucciones intestinales y problemas hepáticos se agregan a las anteriores.

Un manejo multidisciplinario en el pre y post trasplante que incluya psicoterapeuta, rehabilitación, nutricionista, infectivólogo, neumólogos y cirujanos torácicos son esenciales para el éxito del trasplante.^{22,24}

6.2 Tratamiento del resto de afectaciones

Tratamiento digestivo general: soporte nutricional, tratamiento sustitutivo de la insuficiencia pancreática y tratamiento de la hepatopatía.

- Suplementación enzimática: para aliviar la insuficiencia pancreática exocrina y conseguir mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión de alimentos y vitaminas liposolubles. Se administran extractos pancreáticos gastroprotegidos que evitan la inactivación de las enzimas por la secreción clorhidropéptica del estómago.

Según el Comité de Consenso de la Fundación Americana de FQ las recomendaciones para la administración de enzimas pancreáticos deberían seguir las siguientes directivas, siempre teniendo en cuenta el ajuste de forma individualizada en cada paciente:

- 500-2500 unidades de lipasa/kg de peso y comida o
- <10000 unidades de lipasa/kg de peso y día o
- <4000 unidades de lipasa por gramo de grasa de la dieta
- Nunca debería superar las 10000 lipasa/kg/día

Además, hay que tener en cuenta que la esteatorrea puede producir déficits vitamínicos, por lo tanto, es importante suplementar también las siguientes vitaminas liposolubles cuales vitamina A (5000-10000 U/día), vitamina D (400-800 U/día) y la vitamina E (50-200 U/día). En casos de colestasis, infecciones y toma frecuente de antibióticos serán también necesarios suplementos de vitamina K.²⁵

- Tratamiento de la pancreatitis crónica: la primera línea de terapia consiste en disuadir del consumo de alcohol y tabaco; en caso de necesitar analgesia utilizar AINEs o tramadol. El uso de suplementos de enzimas pancreáticos y antioxidantes muestran mejora de los síntomas en más del 50% de los pacientes. Los pacientes con obstrucción ductal pancreática litiásica pueden beneficiarse de una CPRE o de un drenaje quirúrgico cuales pancreatoyeyunostomía con o sin resección de la cabeza del páncreas.²⁷
- Tratamiento de la enfermedad hepática: ácido ursodeoxicólico para fluidificar la bilis y evitar/enlentecer la progresión a cirrosis. Si existe insuficiencia hepática terminal habrá que recurrir al trasplante hepático.
- Enfermedad digestiva: la prevención del SOD se basa en optimizar la suplementación enzimática y en regular el hábito intestinal. El tratamiento del SOD prevé lavados con polietilenglicol.
- El tratamiento nutricional es fundamental para una mejor calidad de vida y una mayor supervivencia. Es muy importante prevenir la malnutrición clínica y sobre todo subclínica, asegurando una ingesta adecuada para lograr un balance positivo de energía. Es importante sensibilizar a los padres, cuidadores y pacientes en el conocimiento del aporte calórico de los distintos alimentos. En estos pacientes el aporte calórico debe de ser elevado (110-200% respecto a las personas sanas) incluyendo: 15-20% de proteínas, 40-48% de carbohidratos y 30-35% de grasa.

Suplementos nutricionales: si necesario se puede recurrir a suplementos líquidos que aportan 1-2 calorías por ml existen también suplementos sólidos en forma de barritas energéticas.

- Tratamiento de la infertilidad masculina: inyecciones intracitoplasmáticas de esperma.²⁴

7. Perspectivas de nuevas terapias

Hasta el año 2012, los tratamientos para la FQ eran de tipo sintomáticos, dirigidos hacia las consecuencias de la disfunción del CFTR.

Actualmente el desarrollo de nuevas terapias que actúan sobre el mecanismo molecular está cambiando radicalmente el manejo de estos pacientes: ofreciendo un tratamiento partiendo del defecto molecular.

La FDA ha aprobado el tratamiento con **Ivacaftor** (Kalydeco®), en 2012, en mayores de dos años para las siguientes mutaciones: G551D, G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D y R117H.

La combinación del potenciador **Ivacaftor** más el corrector **Lumacaftor** (Orkambi®), fue aprobada en 2015. Está indicada para el tratamiento de pacientes con FQ, clínicamente estables de entre 6 y 11 años de edad y homocigotos para la mutación F508del.³⁰

La combinación **Tezacaftor/Ivacaftor**, (Symkevi®) está autorizada desde el 2018, en la Unión Europea para el tratamiento de pacientes con FQ, de edad igual o superior a 12 años, clínicamente estables, homocigotos para la mutación F508del así como para pacientes heterocigotos F508del con una segunda mutación de función residual de entre las siguientes: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272- 26A→G y 3849+10kbC→T.³¹

En octubre de 2019 se ha aprobado por la FDA la triple terapia: combinación de **Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor** (Trikafta®) para pacientes con al menos una copia de la mutación F508del a partir de los 12 años.⁶

7.1 Terapias CFTR

Se basa en una terapia proteica que tiene como objetivo corregir el defecto funcional a nivel de la proteína CFTR, modulando el canal iónico. Se han identificado 3 grupos principales:

- Fármacos supresores del codón de parada prematuro (mutación de clase I):
 - El **Ataluren** (PTC124) es una molécula diseñada para que los ribosomas se vuelvan menos sensibles a los codones de parada prematuros; consigue evitar la identificación del codón, por lo tanto, la proteína puede seguir su síntesis al completo evitando que se produzca una proteína corta y no funcionante.
- Fármacos correctores del CFTR: corrigen el tráfico de la proteína con defectos de plegamiento hasta la membrana celular donde podría hacer su función casi con normalidad (mutación de clase II).
 - El **Lumacaftor** (VX-809) mejora el procesamiento y el posicionamiento de la proteína CFTR en la superficie celular y el transporte de cloro en vitro (14%). Sin embargo, en los pacientes las mejorías parecen escasas.²⁸
 - El **Tezacaftor** (VX-661): similar al Lumacaftor, se utiliza en pacientes homocigotos o heterocigotos para la mutación F508del. Disminuye los niveles de ácido clorhídrico en las secreciones solo o combinado con el Ivacaftor.³¹
- Fármacos potenciadores del CFTR: la diana es la proteína CFTR situada en la superficie celular potenciando su función. Actúan sobre las mutaciones III, IV, V y VI.
 - El **Ivacaftor** (VX-770), parece aportar importantes beneficios clínicos para pacientes con FQ causada por la mutación G551D homocigota, con enfermedad pulmonar severa a una dosis de 150mg cada 12 horas.³² En la mutación G551D la proteína CFTR es defectuosa y no responde a la apertura del canal ATP-dependiente. El Ivacaftor supera el bloqueo activando CFTR mediante la apertura del canal independiente de ATP.³³
- Además, se ha visto que la combinación entre ellos es posible dando lugar, en algunos casos, a una mayor eficacia en el tratamiento.

Tratamiento para las mutaciones de clase I:

Pertenecen a esta mutación aproximadamente el 10% de los pacientes con FQ.

El tratamiento convencional de las mutaciones de clase I se corresponde a los aminoglicósidos, como la gentamicina, por su capacidad de enmascarar el codón de parada prematuro que evita la síntesis de la proteína CFTR.

La alternativa sintética es constituida por el Ataluren que tiene una acción parecida. Los resultados del estudio aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, en fase 3 no muestra diferencias significativas con respecto a la función pulmonar (FEV₁) a las 48 semanas a diferencia del resultado sobre las exacerbaciones: se observó una

disminución del 43%. Además, parece que la combinación entre aminoglicosidos y Ataluren empeore el cuadro.^{15,34}

Tratamiento para las mutaciones de clase III:

Actualmente está aprobado para pacientes mayores de 6 años portadores de la mutación G551D (clase III) por lo menos en un alelo. Se ha demostrado que el fármaco mejora muchos de los síntomas de la FQ, entre los cuales: la función pulmonar, las exacerbaciones pulmonares, síntomas respiratorios y ganancia de peso. (Figura 18)

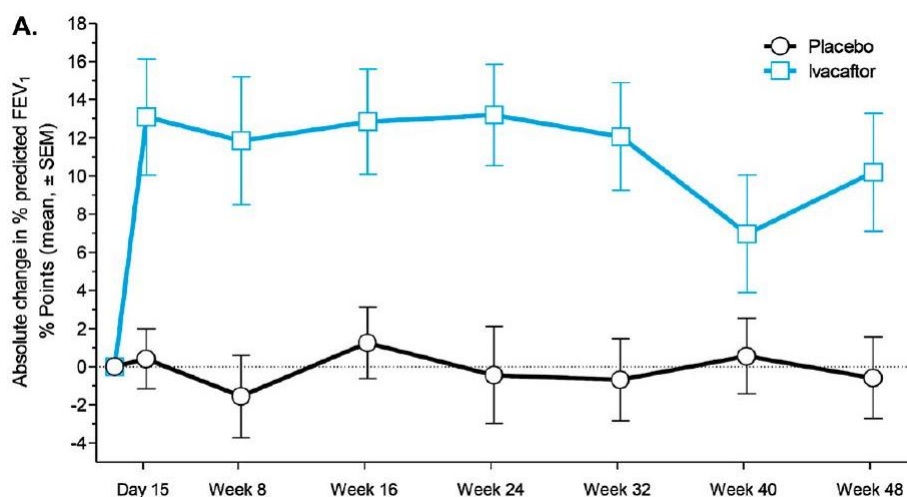


Figura 18: Efectos del Ivacaftor en el incremento de FEV₁, respecto al tratamiento con placebo³⁵

En la figura 18 podemos ver uno de los resultados de un estudio sobre el efecto potenciador del Ivacaftor en el tratamiento de los pacientes con FQ con al menos una mutación G551D y FEV₁ entre 40-105% (solo un paciente del estudio era homocigoto para dicha mutación). El estudio fue de tipo doble ciego y aleatorizado, la mitad de los pacientes recibieron tratamiento experimental con Ivacaftor a 150mg/2veces al día y el otro grupo recibió placebo. Los tratamientos se mantuvieron durante 48 semanas.

Al acabar el plazo los pacientes mostraron un incremento de la FEV₁ del 12.5 % (el tratamiento convencional con Dornasa- α , solo ofrece una mejoría del 3.2 %). El Ivacaftor parece actuar en primer lugar sobre las secreciones respiratorias, disminuyendo la inflamación y los tapones de moco, más que en los procesos de remodelado de la vía aérea.

Con respecto a las reacciones adversas, se observó que fueron parecidas a las del grupo con placebo. En el grupo placebo fueron más frecuentes tos productiva, vómitos y disminución de la función pulmonar mientras que en el grupo experimental fueron más frecuentes dolor orofaríngeo, cefaleas, nasofaringitis, infecciones de la vía respiratoria superior, otitis media, diarrea, mareos, exantema y eosinofilia en la sangre.³⁶

También se demostró la eficacia en pacientes con enfermedad pulmonar severa, FEV₁<40%, obteniendo mejorías significativas en las espirometrías, sugiriendo un papel importante del fármaco en el mejoramiento de la inflamación y del aclaramiento de la mucosa respiratoria.³⁷

La eficacia del Ivacaftor ha sido demostrada para la mutación G551D *gating* que es la más frecuente en los pacientes con FQ de clase III (4%). Sin embargo, estudios in vitro prueban que también hay beneficios en el resto de las mutaciones muy raras, aproximativamente al 1%, incluyendo G178R, S549N, S549R, G551S, G970R, G1244E, S1251N, S1255P y G1349D. Excepto en el subgrupo G970R donde se ha visto una disminución del ácido clorhídrico marcadamente inferior con respecto a las otras mutaciones.³⁸

Tratamiento para las mutaciones de clase II:

La mutación F508del está presente en el 90% de los pacientes con FQ, de los cuales el 50% son homocigotos por dicha mutación.

El Lumacaftor en monoterapia mostró una buena eficacia in vitro mejorando el 14% de transporte del cloro. Sin embargo, se vio que esta mejoría era muy pequeña y sin cambios en el potencial nasal.¹⁵

El Ivacaftor en monoterapia no parece que aporte un beneficio clínico significativo en los pacientes con esta mutación, sin embargo, se están investigando los efectos del Ivacaftor combinado con el Lumacaftor, observándose mejorías estadísticamente significativas en la FEV₁.³⁵

Combinación de tratamientos proteicos en comercio:

Lumacaftor/Ivacaftor 100/125mg: en el estudio doble ciego controlado con placebo en fase II, en pacientes con FEV₁ mayor igual a 40%, exentos de otras enfermedades, sin exacerbaciones pulmonares, ni alteración de la función hepática (> de tres veces superior al límite normal) o de la función renal para no sesgar los resultados.

Se hicieron 3 Cohortes: en la 1 se evaluó si el Lumacaftor combinado con el Ivacaftor mejoraba la función pulmonar en los pacientes homocigotos para la mutación F508del y la dosis de Ivacaftor necesaria. Las cohortes 2 y 3 fueron diseñadas para evaluar si las dosis más altas y la mayor duración del tratamiento podrían proporcionar un beneficio clínico que apoyase la prueba de la fase 3. La cohorte 2 también incluyó un grupo de F508del CFTR pacientes heterocigotos.

El Lumacaftor en los pacientes homocigotos con CFTR F508del, en tratamiento de 28 días no mejoró la FEV₁ y además mostró una tendencia dosis dependiente, hacia la disminución de la FEV₁ con dosis más altas. Sin embargo, vemos como en combinación con el Ivacaftor empieza a mejorar la función respiratoria. (Figura 19).³⁹

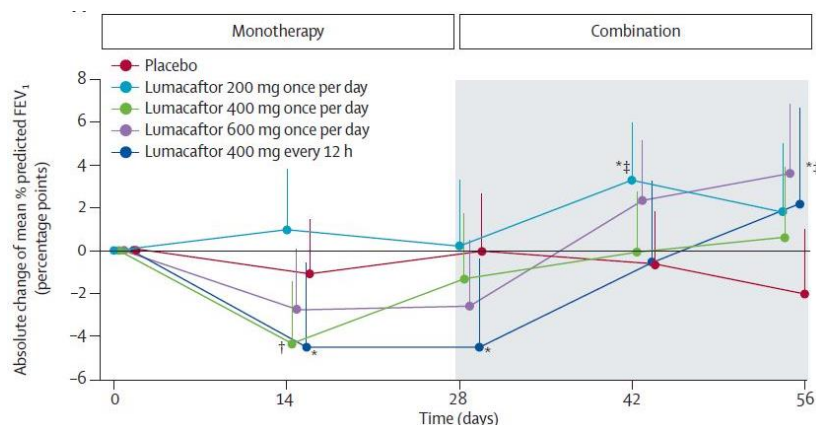


Figura 19: Acción de Lumacaftor sobre la FEV₁ y efecto sinérgico de la combinación con el Ivacaftor³⁹

Otros resultados del estudio mostraron una disminución de la concentración del ácido clorhídrico en los pacientes tratados con Lumacaftor en monoterapia, a partir de la dosis de 100mg/día (reducción del HCl dosis dependiente).^{30,39} Los pacientes con combinación de Lumacaftor e Ivacaftor 150mg no mostraron mucha disminución de la concentración de HCl comparados con el placebo, sin embargo, los pacientes con dosis de Ivacaftor 250 mg, sí que mostraron una reducción significativa (Figura 20).³⁹

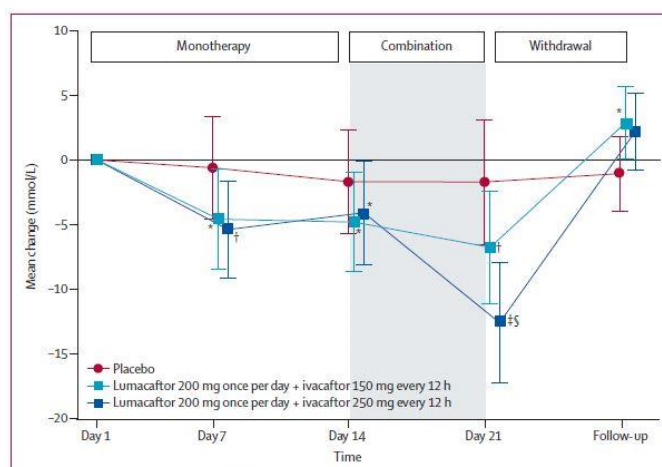


Figura 20: Efecto de Ivacaftor y Lumacaftor sobre la concentración de HCl, comparado con el placebo³⁹

La principal reacción adversa de los tratamientos fue la tos, también presente en los pacientes con placebo.

Los resultados de este estudio mostraron por primera vez la evidencia de un potencial beneficio obtenido de la combinación de tratamientos moduladores de CFTR en pacientes de mutación de clase II: añadiendo al Lumacaftor 200mg/día el Ivacaftor 250mg/12h se obtiene una mejoría significativa de la concentración del HCl, comparado con la monoterapia de Lumacaftor como único tratamiento para los pacientes con mutación de clase II.³⁹

Los dos fármacos combinados actuarían sinérgicamente en esta mutación: el Lumacaftor facilita el posicionamiento correcto de la proteína CFTR en la membrana

celular y el Ivacaftor contribuye a aumentar el tiempo de la conducción de cloro a través de la célula epitelial.³²

Tezacaftor/Ivacaftor 100/150mg: actúa directamente en canal iónico mutado. El Tezacaftor es un corrector selectivo de la proteína CFTR que se une al primer dominio transmembrana (MSD-1) y actúa aumentando la cantidad de proteína CFTR en la superficie celular; el Ivacaftor aumenta el tiempo de apertura del canal intensificando el transporte de cloruro. El fármaco fluidifica el moco secretado, aumenta el espesor del líquido en la superficie epitelial, así como de la frecuencia de batido ciliar en cultivos de células broncoepiteliales de pacientes homocigotos: disminuye los síntomas respiratorios y el número de infecciones respiratorias graves.

En el estudio en fase 3, doble-ciego, aleatorizado y controlado con placebo en pacientes mayores de 12 años, de duración de 24 semanas, se demostró la disminución de las exacerbaciones, el aumento de peso, la mejoría de la situación pulmonar basal y la disminución de la concentración de HCl^- en los pacientes tratados con Tezacaftor/Ivacaftor. Los principales efectos adversos del fármaco fueron náusea, cefaleas, congestión de los senos incluyendo efectos más graves como la alteración de las enzimas hepáticas y las cataratas.⁴⁰ (Figura 21).

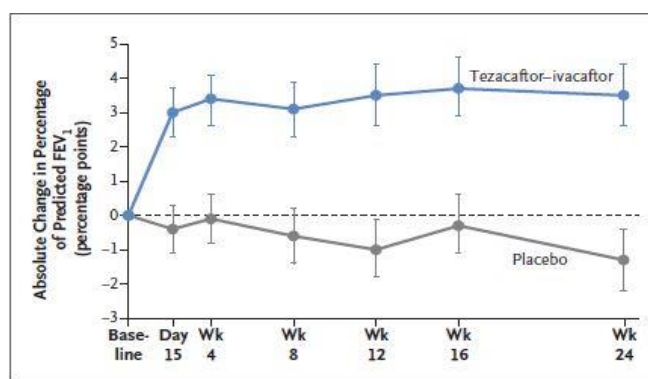


Figura 21: Mejoría de la FEV₁ en pacientes heterocigotos para la mutación F508del y una segunda mutación de las respondedoras a Tezacaftor/Ivacaftor en comparación con el placebo.⁴⁰

Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor es la primera combinación de triple terapia; está disponible como una tableta de dosis fija que contiene Elexacaftor 100mg, Tezacaftor 50mg e Ivacaftor 75mg (Trikafta®).

Mecanismo de acción: el Elexacaftor (VX445), corrector de nueva generación (diseñado para actuar sobre la mutación F508del) y el Tezacaftor se unen a la proteína CFTR para facilitar el procesamiento celular de F508del-CFTR. La combinación ayuda a aumentar la cantidad de proteína CFTR en la superficie celular, mientras que Ivacaftor ayuda a la activación de la proteína CFTR. El efecto combinado de los tres fármacos aumenta la cantidad y la función de F508del-CFTR en la superficie celular.

Disponemos de dos estudios aleatorizados, doble ciego de fase tres realizados en pacientes con FQ de edad mayor o igual a 12 años. El primer ensayo incluyó a 403 pacientes heterocigotos para la mutación F508del y fue controlado con placebo

durante 24 semanas. El segundo fue un ensayo de control activo de cuatro semanas que incluyó a 107 pacientes homocigotos para la mutación F508del, aproximadamente la mitad recibieron tratamiento con triple terapia y la otra mitad con Tezacaftor/Ivacaftor. El criterio principal de valoración fue el incremento del porcentaje de volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV₁). En el primer ensayo, Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor aumentó la FEV₁ en un 13,8% desde el inicio y en un 10% en el segundo ensayo. La triple terapia también demostró su eficacia en mejorar el cloruro en el sudor, el número de exacerbaciones pulmonares y el índice de masa corporal además otros síntomas respiratorios como la producción de moco, tos y dificultad respiratoria (Figura 22-23).

Las reacciones adversas más comunes observadas durante los ensayos fueron dolor de cabeza, dolor abdominal, erupciones cutáneas, infecciones del tracto respiratorio, congestión nasal, rinitis, rinorrea y sinusitis.^{41,42}

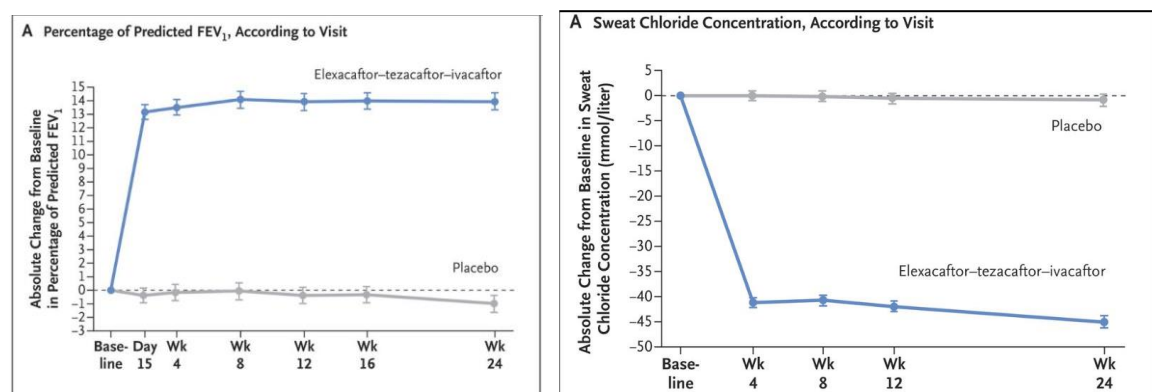


Figura 22: Mejoría de la FEV₁ y de HCl⁻ con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en los pacientes con al menos una mutación F508del (primer estudio)⁴¹

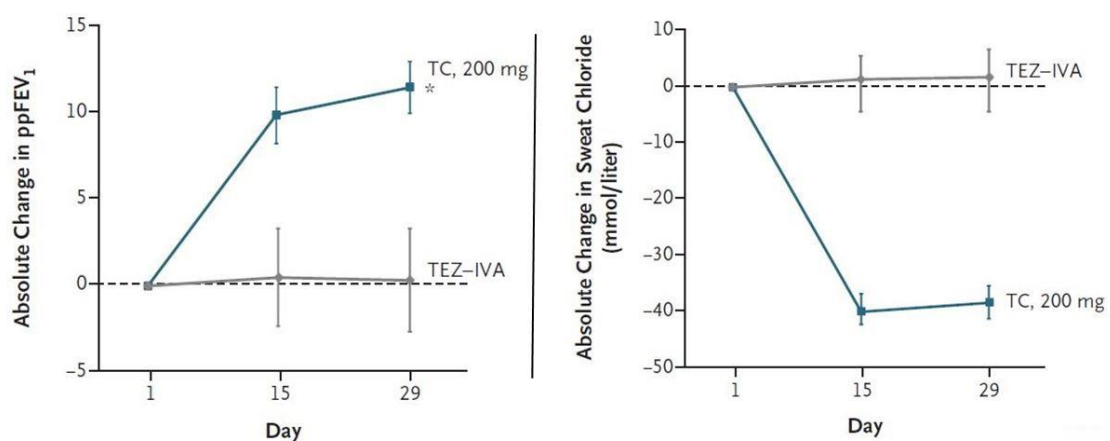


Figura 23: Mejoría de la FEV₁ y de HCl⁻ con Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor en los pacientes homocigotos para mutación F508del, en comparación con Teza/Iva (segundo estudio)⁴²

Las mejoras aportadas por este medicamento, sobre la función respiratoria y sobre la calidad de vida de los pacientes es superior a la de los de más tratamientos y representa un importante avance en el arsenal terapéutico de la FQ. La triple terapia permite ofrecer un tratamiento eficaz para la mayoría de las personas afectadas por la FQ, siendo la mutación de clase II la más prevalente.^{41,42}

Otra clase de terapias emergentes, todavía no probadas en humanos, se centran en el desarrollo de moduladores de la proteostasis, con nuevos compuestos correctores que mejoran significativamente la actividad de DF508-CFTR in vitro e in vivo. De hecho, el dominio NBD1 de DF508-CFTR tiene una libertad conformacional mucho más amplia que el dominio NBD1 no mutado. Esta mayor flexibilidad de NBD1 mutado contribuye a la exposición de más regiones hidrofóbicas, lo que a su vez podría inducir la interacción con proteínas de mantenimiento (keratina 8) que se ocupan de la interacción de NBD1 de DF508-CFTR con el proteasoma, responsable de su degradación. Esto sugiere un mecanismo completamente nuevo de intervención farmacológica para superar el tráfico desregulado de DF508-CFTR. De esa manera las pequeñas moléculas que reconocen el dominio incorrectamente plegado pueden evitar su degradación prematura, obstaculizando la interacción entre NBD1 y la proteína K8, facilitando la glicosilación de la proteína mutada y su tráfico hacia la membrana plasmática y aumentando la expresión de CFTR en la superficie celular. Se han identificado cuatro nuevos moduladores de proteostasis DF508-CFTR entre los cuales hay al menos dos de ellos que podrían interrumpir la interacción entre DF508-CFTR y la keratina 8: 407882 y 118208. La eficiencia in vitro de 407882 parece ser significativamente más alta que la del corrector VX-809 (Lumacaftor) y, además, es capaz de rescatar la función CFTR. Esos dos compuestos se unen al mismo dominio de la proteína, pero en dos puntos diferentes: 118208 en el bolsillo 1 y el 407882 en el bolsillo 2; produciendo un efecto sinérgico en el flujo de iones y disminuyendo la interacción entre la K8 y DF508-CFTR. (Figura 24)^{43,44}

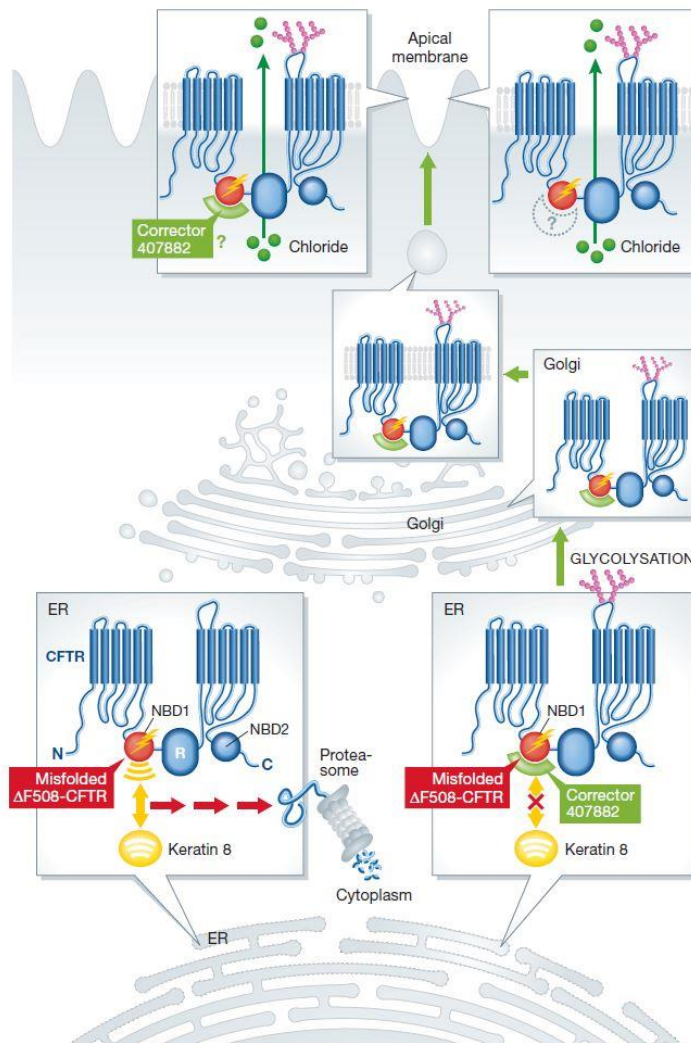


Figura 24. Las pequeñas moléculas de corrección aumentan la expresión del canal DF508-CFTR en la superficie celular.^{43,44}

Otros potenciales modificadores de CFTR

Son moléculas que están todavía en la fase de investigación preclínica que podrían ser útiles también en otras enfermedades relacionadas con CFTR, como la pancreatitis en pacientes con variantes leves de CFTR.

- **4PBA:** el 4-fenilbutarato de sodio (4PBA) es un ácido graso de cadena corta. *In vitro* restableció el transporte de cloruro en las células epiteliales de los pacientes con FQ con la mutación F508del, aunque el mecanismo de acción todavía no está claro.
- **VRT-532:** el pirazol VRT-532 es un potenciador de CFTR en proteínas con la mutación F508del. Estudios preclínicos demuestran que también funciona como un corrector de CFTR, rescatando la expresión superficial de proteínas

afectadas por las mutaciones F508del y G551D. VRT-532 ha mostrado una afinidad aproximadamente cinco veces mayor por F508del que por G551D.⁷⁴

- **N6022:** es un nuevo compuesto inyectable que ha demostrado aumentar la cantidad de CFTR en la membrana epitelial y disminuir la inflamación en los pulmones.

En el futuro, se espera que todos los pacientes con FQ tengan un medicamento modulador CFTR o una combinación que corrija el defecto subyacente de su enfermedad particular.³⁰

El objetivo del tratamiento con estos fármacos novedosos es ralentizar el deterioro de la función pulmonar de los pacientes y prevenir la aparición de exacerbaciones pulmonares por el deterioro acelerado que producen en los pulmones. Dando un fuerte impacto en la supervivencia de los pacientes con FQ.²⁹

7.2 Terapias genéticas

Uno de los mayores expertos en materia de Terapia génica, con numerosos estudios sobre el campo, es el Consorcio de terapia génica en fibrosis quística del Reino Unido.

El objetivo es sustituir en las vías respiratorias el gen CFTR mutado con uno normofuncionante a través del uso de terapia génica.

Actualmente la terapia génica es una propuesta atractiva con la perspectiva de ofrecer una cura universal, independientemente de la clase de mutación.

La terapia génica está explorando la manera de introducir copias normales del gen en las vías respiratorias del paciente usando estrategias de transferencia génica, por medio de vectores virales o no-virales o edición de genes: se corrige el error en el gen de la célula utilizando enzimas especialmente diseñadas, llamadas nucleasas, que actúan como tijeras moleculares; pero todavía no existen datos sobre la eficacia clínica de la terapia génica. Los estudios realizados hasta la fecha son estudios de seguridad de fase I/IIa, no diseñados para evaluar el beneficio de la terapia.^{15,45}

Transferencia génica:

- Vectores virales:

Inserción de un vector recombinante viral al que se le extrae su ADN y se sustituye por el nuevo ADN terapéutico. De modo que el vector viral servirá como vehículo para insertar el ADN en la célula diana.¹⁵

El primer ensayo de terapia génica para la FQ fue realizado en 1993 por Zabner et al,⁴⁶ solo 4 años después de clonar en gen CFTR, utilizando como vector un adenovirus serotipo 2 con afinidad para el pulmón. Este ensayo tuvo problemas en la transferencia de genes (transitoria e ineficiente) y la inducción de la respuesta inmune que impedía la eficacia en la administración repetida; sin embargo, abrió las puertas al concepto de corrección del defecto de transporte de cloruro.⁴⁷

Los virus utilizados hasta hoy han sido los adenovirus (virus ADN) y los lentivirus (virus ARN GP64). Para introducir el gen, el vector debe de tener la capacidad de superar los mecanismos de defensa para ingresar a las células y ser transportado al núcleo celular donde ocurre la transcripción a producir la proteína CFTR funcional.⁴⁵

-Vectores no virales:

Se está intentando desarrollar nanopartículas, con ADN no viral, con capacidad para insertar ADN.¹⁵ Se necesita el ácido nucleico terapéutico (ADNc) con los elementos reguladores apropiados y una molécula transportadora que se une al ADNc. Los vectores no virales son lípidos o polímeros catiónicos que dependen de la endocitosis para atravesar la membrana celular en la superficie apical. Esos vectores permiten la transferencia de genes al epitelio de las vías respiratorias (nariz y pulmón), la corrección parcial del defecto de transporte de cloruro dependiente de CFTR, pero no el defecto de transporte de sodio. Para obviar la respuesta inflamatoria innata, recientemente, se ha evaluado una combinación de un plásmido que expresa CFTR (pGM169) con un lípido catiónico (GL67A) administrado mediante nebulizador: este plásmido es libre de los nucleótidos CpG (dinucleótidos responsables de la activación de receptores toll-like (TLR)). El consorcio del Reino Unido está investigando actualmente su eficacia en un estudio doble ciego, ensayo en fase IIb.^{45,47}

Edición génica:

Estrategias basadas en la edición del gen: se utilizan principalmente dedos de zinc o CRISPR/Cas9 in vitro e in vivo, para corregir el error en el gen.

Estudios recientes tienen como objetivo la corrección del gen CFTR mutado con uno normofuncionante a través del uso de células madre de las vías respiratorias superiores de pacientes con fibrosis quística. El enfoque de este estudio vierte en particular sobre la corrección de la sinusitis crónica que afecta a prácticamente el 100% de los pacientes con FQ: se extraen las células madre de vía aérea superior del paciente, se expanden ex vivo, se corrige la mutación genética y secundariamente se reimplantan las células autólogas en el paciente. (Figura 25). El desarrollo de estas células madre basales editadas ex vivo es posible gracias a una terapia génica idónea: con un método eficiente para corregir la mutación F508del en el gen CFTR en las células madre/progenitoras de las vías respiratorias (edición del genoma mediante la plataforma Cas9 RNP y el virus adenoasociado 6-AAV6).

Además, para que la terapia tenga éxito hace falta una estrategia adecuada para trasplantar las células progenitoras corregidas nuevamente en el paciente, para

reconstruir el epitelio de las vías respiratorias con células que expresan la proteína CFTR funcional. Para reincorporar con éxito las células de la vía respiratoria superior corregidas, se ha utilizado una membrana submucosa del intestino delgado porcino (pSIS), aprobada por la FDA. Esta estrategia logra una restauración clínicamente significativa de la función CFTR en láminas epiteliales diferenciadas derivadas de células madre corregidas: se logró una corrección alélica del 30 al 40% que restableció la función de CFTR al 50%, cercana a los niveles de CFTR de los pacientes sin FQ. Para obtener un beneficio clínico importante se debería restaurar por lo menos el 15% de la función fisiológica normal.

Además, este estudio respalda el desarrollo del trasplante autólogo de las células madre de la vía aérea genéticamente corregido, como tratamiento para la FQ.⁴⁸

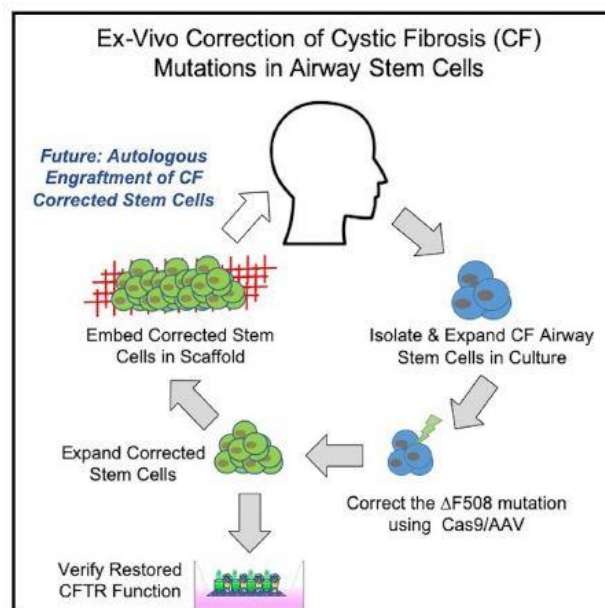


Figura 25. Edición genética: Expansión de células madre, corrección ex vivo y reintroducción en el huesped⁴⁸

8. Conclusiones

La fibrosis quística es la enfermedad genética más común y letal en la población caucásica y se caracteriza por la mutación en el gen regulador de la conductancia transmembrana (CFTR). La pérdida de función de la proteína CFTR lleva a un transporte de iones alterado que consiste en la disminución de la secreción de Cl^- y bicarbonato a través del canal CFTR y una mayor absorción de sodio, alterando la correcta hidratación de las vías aéreas, el pH y el espesor del líquido superficial necesario para el aclaramiento mucociliar. La mucosa expuesta a cambios en las concentraciones iónicas sufre graves consecuencias fisiopatológicas. Se producen alteraciones de las propiedades biofísicas del moco y se modifican los mecanismos de defensa, lo que promueve la progresión de la enfermedad. En las enfermedades muco-obstructivas como la FQ, la restauración de la viscoelasticidad mucosa adecuada y del aclaramiento pulmonar siguen siendo objetivos importantes.

Hoy en día la supervivencia de los pacientes está aumentando gracias a su mejor conocimiento fisiopatológico, al uso de un tratamiento multidisciplinario y a los programas de cribado neonatales; convirtiéndose de una enfermedad de la infancia a una enfermedad del adulto.

El avance terapéutico con fármacos correctores y moduladores de CFTR muestran cómo actuando sobre la mutación de la proteína CFTR se puede cambiar el curso de la patogénesis de FQ. Sin embargo, hasta hace pocos meses, la mayoría de los pacientes seguían sin poder ser elegidos para las terapias moduladoras y seguían dependiendo de los tratamientos sintomáticos para el control de su enfermedad.

En octubre del 2019 la FDA ha aprobado en 2019 por primera vez la triple terapia Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor que parece dar buenos resultados sobre los pacientes homocigotos y heterocigotos para la mutación F508del. Eso significa que el aproximadamente el 90% de los pacientes con FQ podrían tener un tratamiento efectivo para su enfermedad subyacente.

Finalmente, la secuenciación del genoma completo (WGS) es un enfoque que se está utilizando actualmente para explorar los loci para identificar las variantes de la FQ. La progresión de la investigación en la genética de la fibrosis quística da nuevos puntos de vista sobre la heterogeneidad fenotípica de esta enfermedad y las nuevas potenciales dianas capaces de predecir la gravedad de la enfermedad permitiendo la personalización de la terapia. La terapia genética tiene como objetivo ofrecer tratamiento efectivo para todos los pacientes con FQ, independientemente del defecto genético subyacente.

La Cystic Fibrosis Foundation ha lanzado el proyecto “Path to a cure” que se basa en tres estrategias centrales para abordar la causa subyacente de la FQ y conseguir una cura para todas las personas que viven con la enfermedad (Figura 26):

1. Reparar la proteína CFTR cuando no funciona correctamente.
2. Restaurar la proteína CFTR cuando no existe.
3. Reparar o reemplazar la mutación genética subyacente para abordar la raíz de la FQ.⁶

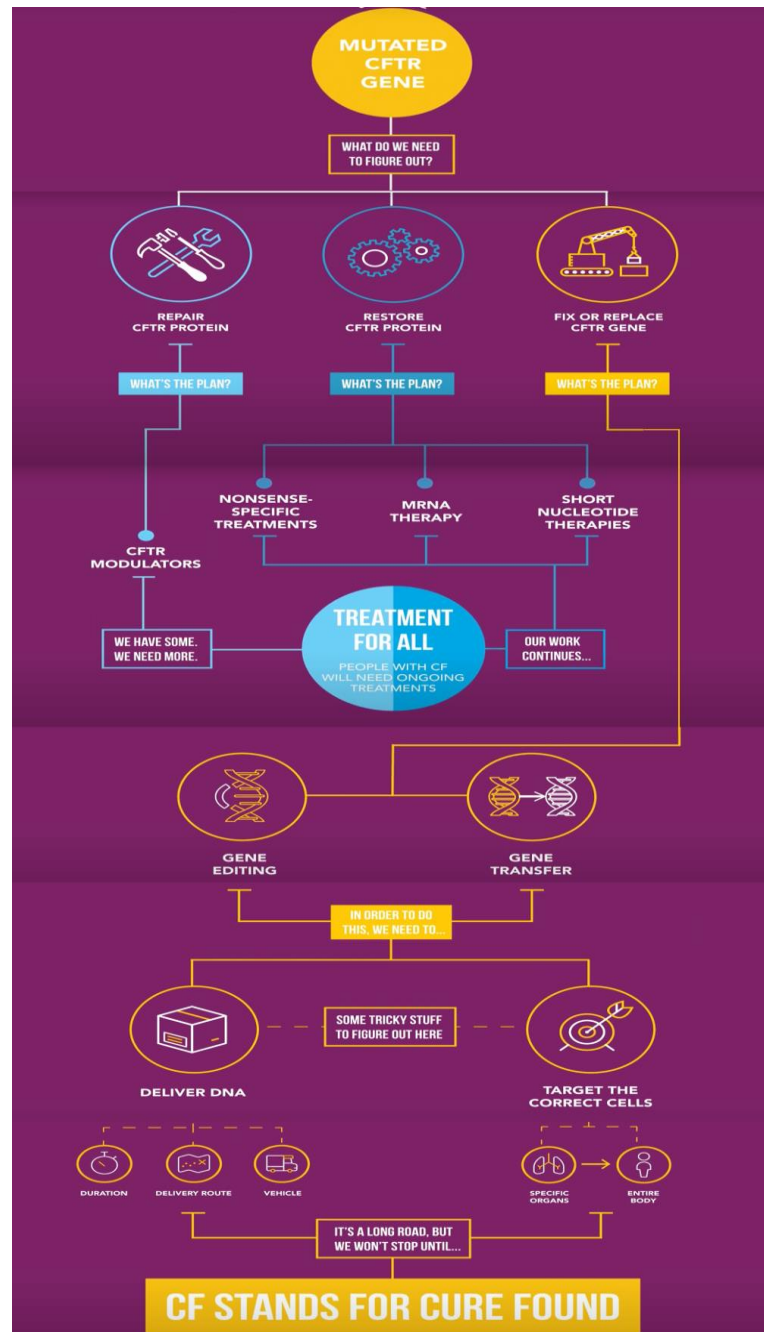


Figura 26. Cystic Fibrosis Foundation: Path to a cure⁶

9. Bibliografía

1. Corpus Hippocraticum
2. **Navarro Salvador.** Historical compilation of cystic fibrosis. Gastroenterología y Hepatología (English Edition), Volume 39, Issue 1, January 2016, Pages 36-42
3. **Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al.** Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989; 245: 1059-65.
4. **Paranjapye Alekh, Ruffin Manon, Harris Ann, Corvol Harriet.** Genetic variation in *CFTR* and modifier loci may modulate cystic fibrosis disease severity. *Journal of Cystic Fibrosis* 2019 November 13; 16:25
5. **González de Aledo Linos Á, Eguiraun Sande A, Álvarez Granda L, González-Lamuño Leguina D, Fontalba Romero A, Cabero Pérez M.** Programa de Cribado Neonatal de la Fibrosis Quística. IMPRENTA REGIONAL DE CANTABRIA, 2011 GOBIERNO DE CANTABRIA. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Dirección General de Salud Pública. Santander, octubre 2011. 10/720. Depósito Legal: SA-820/2011
6. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Highlights. 2018 annual data report to the centre directors. Bethesda, Maryland: CF foundation
7. **Lisseur T, Carroll W.** *Manuale di pediatria* 2018 EDRA S.p.a.: 318-322
8. **Katkin J.** Cystic fibrosis: Genetics and pathogenesis *uptodate* Dec 04, 2019
9. **Wang Yu-Qing, Hao Chuang-Li, Jiang Wu-Jun, Lu Yan-Hong, Sun Hui-Quan, Gao Chun-Yan, Wu Min.** c.753_754delAG, a novel *CFTR* mutation found in a Chinese patient with cystic fibrosis: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases* 2019 August 6; 7: 2110-2119.
10. **Bartoszewski Rafal, Króliczewski Jaroslaw, Piotrowski Arkadiusz, Jasiecka Anna Janaszak, Bartoszewska Sylwia, Vecchio-Pagan Briana, Fu Lianwu, Sobolewska Aleksandra, Matalon Sadis, Cutting Garry R, Rowe Steven M, Collawn James F.** Codon bias and the folding dynamics of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Cellular & Molecular Biology Letters* 2016; 21:23
11. **Fanen P, Hasnain A.** Cystic Fibrosis and gen *CFTR*. *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology* 2019; 20:39:44
12. **Morrison CB, Markovetz MR, Here C.** Mucus, mucins, and cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 2019;54:S84–S96.

13. **Acuña Quirós MD, Alonso Ramos MJ.** Tratado de Fibrosis Quística Editorial Justim S.L. Febrero 2012. ISBN: 978-84-695-0562-5. Pag. 39
14. **Sharma N, Cutting G.R.** The genetics and genomics of cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. December 23, 2019; 7:41
15. **Quintana-Gallego Esther, Delgado-Pecellín Isabel, Acuña Carmen Calero.** CFTR Protein Repair Therapy in Cystic Fibrosis. *Arch Bronconeumol* 2014; 50(4):146-50. PMID: 24095197
16. **Escobar Hector y Sojo Amaya.** Protocolos diagnósticos-terapéuticos en pediatría. Asociación española de pediatría 2002. BI-1498-00 Pag. 99-109
17. **Degiacomi Giulia, Sammartino José Camilla, Chiarelli L. R, Riabova O, Makarov V. y Pasca M.R.** Mycobacterium abscessus, an emerging and worrisome pathogen among cystic fibrosis patients. *International Journal of Molecular Sciences*, 22 November 2019. 10.3390
18. **Valbuena Maiz, Ruiz M.** Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. *Pediatr Integral* 2016; XX: 119-127
19. **Villar J, Slutsky AS.** The Yin and Yang of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Function: Implications for Chronic Lung Disease. *American Journal of Respiratory And Critical Care Medicine* Vol 187 2013
20. **Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, Ramsey B.** Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr*, 2001;139(3):359.
21. **Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G.** Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *NEUMOPED Protocolos diagnosticos ter pediatr*. 2017; 1:299-319.
22. **Sabharwal Sabina, Schwarzenberg Sarah Jane.** Cystic fibrosis: Overview of gastrointestinal disease. Literature review Feb 04, 2020. Uptodate
23. **Escobar Castro Héctor, Sojo Aguirre Amaia, Gil Ortega David, Nadal Ortega José María.** Protocolos diagnósticos-terapéuticos en pediatría. Sociedad española de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica, Ergón S.A 2010. ISBN: 978-84-8473-869-5. Pag. 77-84
24. **García Aparicio F, Barranco Moreno MP, Pellitero Santos A, Rodríguez Corbatón R, Calvo Godo MC, Fernández Cuesta AI.** Fibrosis quística atípica: la importancia de un diagnóstico precoz. *Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia*. Publicado por Elsevier España 2015; 4(4):119–122

25. **Yang Luchen, Ren Zhengju, Yang Bo, Zhou Jing, Peng Zhufeng, Fang Kun, Wang Linchun, Liu Shengzhuo, Lu Dongliang, Dong Qiang.** The association between variants in the CFTR gene and nonobstructive male infertility: A meta-analysis. *First International Journal of Andrology*, 29 September 2019; 10.1111
26. **Melo J, Fernandez P.** Cystic Fibrosis in adults. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2015; 26 (3) 276-284.
27. **Vikesh K. Singh, MD, MSc; Dhiraj Yadav, MD, MPH; Pramod K. Garg, MD.** Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis. *Jama*. 2019;322(24):2422-2434
28. **Welsh MJ, Smith AE.** Fibrosis quística. *Investigación y ciencia*. 1996; Num 233
29. **Solomon GM, Marshall SG, Ramsey BW, Rowe SM.** Breakthrough therapies: Cystic fibrosis (CF) potentiators and correctors. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50:S3-S13
30. **Pettit RS, Fellner C.** CFTR Modulators for the treatment of Cystic Fibrosis. *P&T* July 2014; 39(7):500-11
31. **Cruz de la OA, Barrio Gómez de Agüero MI, Gálvez Mugica MA.** Protocolo farmacoclínico del uso de lumacaftor/ivacaftor 100/125 (orkambi 100/125) y de tezacaftor 100 mg e ivacaftor 150 mg (symkevi®) + ivacaftor 150 mg (kalydeco®) en el tratamiento de la fibrosis quística en el sistema nacional de salud. 20 diciembre 2019.
32. **Tümmeler, Burkhard.** The stony road to phe508del CFTR pharmacotherapy: smoothing the first rock. *The Lancet Respiratory Medicine*, July 2014; S2213-2600(14)70136-5
33. **Lane MA, Simon JD.** A new era in the treatment of cystic fibrosis. *Clinical Medicine* 2014 Vol 14, No 1: 76–8
34. **Kerem E, Konston MW, Boeck K, Accurso FJ et al.** Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2014;2: 539–47
35. **Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, Geller DE.** Ivacaftor in Subjects With Cystic Fibrosis Who Are Homozygous for the F508del-CFTR Mutation. *Chest Journal* 2012; 142(3):718–724.
36. **Davies JC, Wainwright CE, Canny GJ, Chilvers MA, Howenstine MS, Munck A, Mainz JG, Rodriguez S, Li Haihong, Yen K, Ordoñez CL, Ahrens R.** Efficacy and Safety of Ivacaftor in Patients Aged 6 to 11 Years with Cystic Fibrosis with a G551D Mutation. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, 2013 Jun 1;187(11):1219-25.

37. **Barry PJ, Nair A, Bicknell S, Simmonds NJ, Shafi NT, Daniels T, Shelmerdine S, Felton I, Gunaratnam C, Jones AM, Horsley AR.** Effects of Ivacaftor in Patients With Cystic Fibrosis Who Carry the G551D Mutation and Have Severe Lung Disease. *Chest Journal* 2014; 146(1):152-158
38. **Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, HiattP, Gilmartin G, Higgins M.** Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *Journal of Cystic Fibrosis* 13 (2014) 674–680.
39. **Boyle MP, Bell SC, Konstan MW, McColley SA, Rowe SM, RietschelE, HuangX, Waltz D, Patel NR, Rodman D.** A CFTR corrector (lumacaftor) and a CFTR potentiator (ivacaftor) for treatment of patients with cystic fibrosis who have a phe508del *CFTR* mutation: a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014;2:527–38.
40. **Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, van der Ent CK, Moeller A, Simard C, Wang LT, Ingenito EP, McKee C, Lu Y, Lekstrom-Himes J, Elborn JS.** Tezacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *New England Journal of Medicine*, 2017; 377;21
41. **Middleton PG, Mall MA, Dřevínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, Ramsey BW, Taylor-Cousar JL, Tullis E, Vermeulen F, Marigowda G, McKee CM, Moskowitz SM, Nair N, Savage J, Simard C, Tian S, Waltz D, Xuan F, Rowe SM, Jain R;** Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019; 381(19):1809-1819.
42. **Keating D, Marigowda G, Burr L et al.** VX-445-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and one or two Phe508del alleles. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1612-1620
43. **Odolczyk N, Fritsch J, Norez C, Servel N, Faria da Cunha M, Bitam S, Kupniewska A, Wiszniewski L, Colas J, Tarnowski K et al.** Discovery of novel DF508-CFTR correctors by targeting the specific conformation of a nucleotide binding domain. *EMBO Mol Med* 5, 2013: 1484-1501
44. **Devesa I, Fernández-Ballester G, Ferrer-Montiel A.** Targeting protein–protein interactions to rescue Df508-cftr: a novel corrector approach to treat cystic fibrosis. *EMBO Mol Med*, 2013; 5, 1462–1464
45. **Kumar S, Tana A, Shankar A.** Cystic fibrosis — What are the prospects for a cure? *European Journal of Internal Medicine*, 2014;803–807.
46. **Zabner J, Couture LA, Gregory RJ et al.** Adenovirus-mediated gene transfer transiently corrects the chloride transport defect in nasal epithelia of patients with cystic fibrosis. *Cell*, 1993; 75,207-216

- 47. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, Downer VS, Fliege J, Hazle LA, Jain M, Marshall BC, O'Malley C, Pattee SR, Potter-Bynoe G, Reid S, Robinson KA, Sabadosa KA, Schmidt HJ, Tullis E, Webber J, Weber DJ.** Infection Prevention and Control Guideline for Cystic Fibrosis: 2013 Update. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2014 Aug;35 Suppl 1:S1-S67.
- 48. Vaidyanathan S, Salahudeen AA, Sellers ZM, Nayak JV, Kuo CJ, Porteus MH.** High-Efficiency, Selection-free Gene Repair in Airway Stem Cells from Cystic Fibrosis Patients. Rescues CFTR Function in Differentiated Epithelia. *Cell Stem* 2019; 10.1016

10. Agradecimientos

Agradezco a mis directores del TFG a Jesús Navas Méndez y David Iturbe Fernández por la disponibilidad demostrada hacia mí, a pesar de estos tiempos fuera de la normalidad, y por haberme dado la posibilidad de realizar este estudio.

Además, me gustaría agradecer a la doctora Vincenzina Lucidi y finalmente a Fernando Ríos, Chiara Petitta y Faunier Ríos para haberme apoyado durante estos años de carrera.